Aus dem Physiologischen Institut
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. W. Lochner

Über eine Methode zur Untersuchung regionaler Widerstände des coronaren Gefäßsystems

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Frank Simm

1978

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. H.-L. Krüskemper

Referent
gez.: Prof. Dr. W. Lochner

Korreferent
gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Aus dem Physiologischen Institut
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. W. Lochner

Über eine Methode zur Untersuchung regionaler Widerstände des coronaren Gefäßsystems

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Frank Simm

1978

Inhaltsverzeichnis

Seite :

Einleitung..... 3

Methodik..... 5

Ergebnisse

a) Nitroglycerin..... 9

b) Adenosin.....14

Diskussion

a) Beschreibung des Modells.....18

b) Entwicklung des 3-R-Systems.....23

c) Druckparameter am Netzwerk.....35

d) Eigenschaften des 3-R-Systems.....38

e) Vergleich des Modellverhaltens mit vorliegenden Resultaten.....41

f) Diskussion der eigenen Ergebnisse.....47

Zusammenfassung.....52

Literaturverzeichnis.....54

UNIV. LEIDEN BIBL.

EINLEITUNG

Die Messung regionaler Coronardurchblutung und regionaler Gefäßwiderstände war von jeher nicht einfach. Neben vielen Methoden war eine Möglichkeit zur Erfassung dieser Parameter die Bestimmung der kollateralen Durchblutung.

Über 4o Jahre benutzte man dazu die Messung des retrograden Flusses, wie sie von Anrep und Häusler entwickelt, später verbessert durch Gregg, von vielen anderen benutzt wurde (1,2). Der retrograde Fluß war dabei definiert als Blutmenge pro Zeiteinheit, die aus dem peripheren Ende einer zentralwärts verschlossenen Coronararterie frei herausfloß (3). Da es sich dabei um voll oxygeniertes Blut handelte, konnte es nicht über Capillaren oder Venen, sondern nur über Kollateralen geflossen sein.

Erfaßte man nun experimentell sowohl den treibenden Druck als auch das Strömungsvolumen pro Zeiteinheit, so konnte man daraus analog dem Ohmschen Gesetz den Strömungswiderstand berechnen und untersuchen, wie sich diese Größe bei veränderten Versuchsbedingungen verhielt. Aus dem Vergleich ergab sich dann eindeutig, ob sich im untersuchten Coronarabschnitt die Gefäße verengt oder erweitert hatten.

Bei der Methode nach Gregg stellte sich dabei das Problem, daß man den Druck nur an der Einmündung der Kollateralen in das zentral verschlossene Gefäß, d.h. bezogen auf die Flußrichtung hinter den Kollateralen, messen konnte. Den retrograden Fluß selbst glaubte man dabei um bis zu 2o% zu überschätzen (3). Man nahm an, daß der Widerstand für den Kollateralfluß im Myokard wesentlich größer war, als für den retrograden Fluß in der frei in der Luft endenden Kanüle (4,5).

Erst mit der Methode nach Schulz und Lochner konnte man den Druck am Abgang der Kollateralen messen und den wahren Kollateralfluß bestimmen. Wichmann, Diemer und Lochner berechneten anhand dieser Daten sowie des Perfusionsdruckes und des Flusses durch das zuführende Coronargefäß die regionalen Widerstände vor und nach dem Abgang der Kollateralen, sowie den Kollateralwiderstand (6).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Modell zur Untersuchung dieser peripheren Widerstände am Coronarsystem entwickelt, sowie seine physikalischen Eigenschaften aufgrund theoretischer Überlegungen erarbeitet. Der Vergleich des Modellverhaltens mit biologischen Gegebenheiten erfolgte anhand vorliegender experimenteller Resultate. Seine Anwendbarkeit zur Beschreibung peripherer Widerstandsverhältnisse im Coronarsystem wurde mit Hilfe der Substanzen Nitroglycerin und Adenosin in eigenen pharmakologischen Untersuchungen dargestellt.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 2o mischrassigen Hunden durchgeführt mit einem mittleren Alter von 2-3 Jahren und einem Gewicht von 27,5 ± 1,7 kg. Die Einleitung der Narkose erfolgte mit Pentobarbital (Inaktin, 1o mg/kg i.v.). Nach Injektion von Chloralose-Urethan (4o/25o mg/kg i.v.) und Gabe von Morphin (3 mg/kg s.c.) wurden die Hunde intubiert und mit Hilfe einer Starling-Pumpe künstlich beatmet. Der Säure-Basen-Status und die Blutgaswerte wurden halbstündlich mit einem Astrup kontrolliert.

Nach linksseitiger Thorakotomie im 4. Intercostalraum und Eröffnung des Pericards wurde der R. circumflexus und der R. descendens der linken Coronararterie 2-3 cm distal der Teilungsstelle ligiert und kanüliert. Die Perfusion des R. circumflexus erfolgte druckkonstant mittels eines Windkesselsystems, wie es Abb. 1 zeigt. Vor Beginn der Perfusion füllten wir das Reservoir mit 5oo ml Spenderblut auf. Nach Kanülierung wurde es kontinuierlich aus der Femoralarterie mit Hilfe einer Rollerpumpe mit körpereigenem Blut aufgefüllt und konstant bei einer Temperatur von 37 Grad gehalten. Der für die Perfusion erforderliche Druck wurde im Windkessel erzeugt; er ließ sich durch Carbogen-Zufuhr stetig einregulieren. Den R. descendens versorgten wir durch ein spezielles Schlauchsystem über die A. carotis.

Zur Embolisierung des peripheren Strombettes des R. descendens wurde eine Suspension von 1,5 ml Dow-Latex-Partikel in 4,5 ml Gummi arabicum (7%ig) gewählt. Die 6 ml der Flüssigkeit enthielten ca. 15 Millionen Latex-Kugeln mit einem Durchmesser von 25,7 µ (± 1o,o µ). Diese Größe verhinderte eine Mitembolisation der Kollateralen, deren Gefäßdurchmesser deutlich über dem der Latex-Partikel liegt. Die Suspension wurde dann tropfenweise in die Perfusionskanüle appliziert, so daß sie mit dem Perfusionsstrom gleichmäßig in die Gefäßperipherie gelangen konnte. Der Grad der Embolisation wurde mit Hilfe eines Bubbleflow-Meters beurteilt. Wir bezeichneten das periphere Strombett als embolisiert, wenn

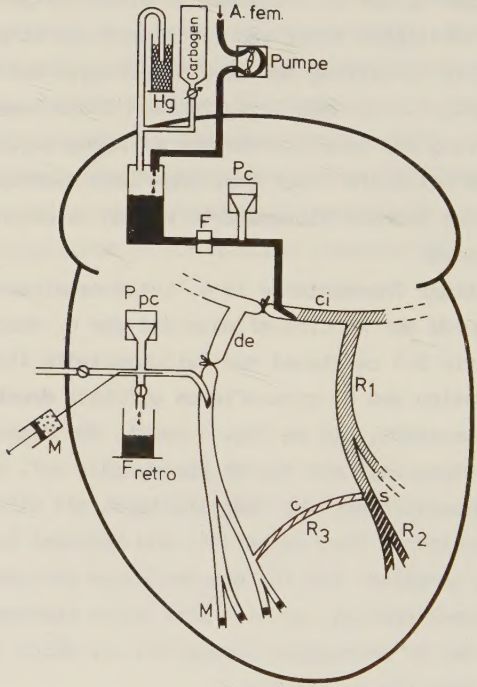


Abb. 1: Schema zur Versuchsanordnung. Der R. circumflexus (ci) der A. coronaria sinistra ist kanüliert und unterbunden und wird aus den Aa. femorales (A.fem.) über ein Windkesselsystem mit konstantem Druck (P_c) perfundiert und der Fluß (F) gemessen. Der R. descendens (de) ist ebenfalls kanüliert und wird anfänglich über die A. carotis durchblutet, dann mit ca. 25 µ großen Latex-Mikrosphären (M) embolisiert und der antegrade Fluß auf Null gebracht. Mit dem retrograd aus den Kanüle fließenden Blut kann der wahre Kollateralfluß (F_{retro}) oder bei geschlossenem System der periphere coronare Druck (P_{pc}) am Abgang (s) der Kollateralen (c) gemessen werden. Damit können die Widerstände R_{tot}, R_1, R_2, R_3 und R_4 berechnet werden.

der antegrade Strom in den R. descendens unter 1 ml/min lag. Im Mittel sank er von 61,5 ml/min x 1oo g auf 3,5 ml/min x 1oo g Gewebe nach Embolisation ab. Der Perfusionsdruck, mit dem die Kügelchen in die Peripherie gelangten, lag infolge des Abfalls über das Schlauchsystem weit unter dem Druck im R. circumflexus. Die Wahrscheinlichkeit, daß durch Kollateralen periphere Gefäße im R. circumflexus embolisiert wurden, war dadurch äußerst gering. Zudem konnte man bei vorläufigen morphologischen Untersuchungen außerhalb des embolisierten Perfusionsgebietes weder Kugeln noch Nekrosen finden (3). Nach Abschluß der Kanülierungen wurden alle Hunde mit einer Dosis von 5 mg/kg heparinisiert.

Aortendruck und LVP wurden mit einem Doppeltip-Manometer PC - 78o (Fa. Miller Instruments) gemessen, welches über die rechte A. brachialis bis in den linken Ventrikel vorgeschoben wurde. Der Druck in der Perfusionskanüle des R. circumflexus wurde seitenständig mit einem Druckaufnehmer (Statham P 23 Gb) erfaßt und zur Auswertung später um den Druckabfall über die Kanüle korrigiert. Für die Messung des Druckes an der R. descendens-Kanüle benutzten wir einen Druckaufnehmer vom gleichen Typ. Die Durchblutung des R. circumflexus registrierten wir mittels eines elektromagnetischen Flowmeters (SP 22o2 Statham). Zur Bestimmung des retrograden Flusses wurde das nach Unterbrechung des Einstroms aus der Kanüle des R. descendens frei ausfließende Blut gewogen und gemäß seines spezifischen Gewichtes in ml umgerechnet. Alle Analog-Signale wurden auf ein IfD-Hybriddatenerfassungssystem (Fa. Mescher) gegeben, das R-Zacken-getriggerte Mittelwerte aus 1o Einzelmessungen ausdruckte. Parallel dazu wurden alle Meßdaten kontinuierlich mit einem Offner-Schreiber (Beckmann-Dynograph) registriert. Die Versorgungsgebiete des R. descendens und des R. circumflexus bestimmten wir aufgrund des Gefäßverlaufes (nach Injektion von Gipslösung) anatomisch und erhielten ihr Gewicht durch isoliertes Wiegen.

Die lokale Applikation von Pharmaka erfolgte über einen dünnen Stahlkatheder in die Perfusionskanüle des R. circumflexus. Nitroglycerin

(2-2o µg/kg x min) und Adenosin (5-2o µg/kg x min) wurden in unterschiedlichen Dosen mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min als Dauerinfusion gegeben. Gemessen wurde im steady state der coronaren Wirkung und zwar vor und nach Embolisation mit Mikropartikeln, sowie vor und während der Infusion eines Pharmakons.

Aus den erhaltenen Meßdaten bestimmten wir die regionalen Widerstände R_1, R_2, R_3 und R_{tot}. Der Widerstand über dem gesamten R. circumflexus, R_{tot}, errechnete sich aus Druck und Fluß im R. circumflexus. Der präkollaterale Widerstand R_1 wurde aus der Differenz des Druckes im R. circumflexus und des peripheren Coronardruckes, sowie aus dem Fluß im R. circumflexus bestimmt. Der Kollateralwiderstand R_3 ergab sich als Quotient aus dem mittleren peripheren Coronardruck und dem retrograden Fluß. Den postkollateralen Widerstand R_2 schließlich bestimmten wir aus dem peripheren Coronardruck und dem Fluß im R. circumflexus.

Der periphere coronare Druck konnte nur dann gemessen werden, wenn die Kanüle zur retrograden Flußmessung geschlossen war. Bei retrograder Flußmessung fiel er im Verhältnis der Steigerung des Flusses im R. circumflexus ab und wurde entsprechend diesem Abfall in den Berechnungen korrigiert.

Die systemischen Kreislaufparameter linksventrikulärer Druck, linksventrikulärer enddiastolischer Druck, dP/dt_{max}, Herzfrequenz und Aortendruck wurden während der Messung fortlaufend bestimmt. Sie änderten sich nicht oder nur sehr wenig.

Alle Meßergebnisse und Rechengrößen wurden statistisch gemittelt und die entsprechenden Parameter vor und nach Pharmagabe anhand des t-Testes für Paardifferenzen bzw. anhand des Wilcoxon-Testes miteinander verglichen.

ERGEBNISSE

a) Nitroglycerin

Wir untersuchten die Wirkung von Nitroglycerin auf die regionalen Widerstände an 1o Hunden. Über die im R. circumflexus liegende Kanüle applizierten wir das Pharmakon in einer Dosierung von 2-2o µg/kg x min. Nach der Wirkung auf den Gesamtwiderstand R_{tot} wurden die Resultate in zwei Gruppen eingeteilt:

In der Gruppe A führte eine mittlere Nitroglycerindosis von 7 ± 3 µg/kg x min zu einer Senkung des Gesamtwiderstandes R_{tot} um im Mittel 19%.

In der Gruppe B bewirkte eine Dosis von 12 ± 3 µg/kg x min einen Abfall von R_{tot} um 28%. Tab. 1 und 2 zeigen die Wirkung von Nitroglycerin auf die regionalen Widerstände, den peripheren coronaren Druck und den retrograden Fluß. Die Ergebnisse werden dargestellt als prozentuale Änderung der Meßwerte gegenüber Kontroll- bzw. Ausgangswerten.

Nitroglycerin [7±3 µg/(kg·min)]

Gruppe A

	R_{tot}	R_1	R_2	R_3	P_{pc}	F_{retro}	R_1/R_4	R_3/R_2
	[mm Hg · min · 100 g / ml]				[mm Hg]	[ml/(100g·min)]		
Kontrolle	1,143 ±0,158	0,646 ±0,113	0,646 ±0,051	6,982 ±2,639	55,21 ± 3,43	14,47 ± 3,27	1,461 ±0,185	15,314 ±4,449
Δ%	-19 ± 1	- 22 ± 1	-16 ± 2	-12 ± 2	+3 ±0,4	+18 ± 4	- 8 ± 2	+ 4 ± 4
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	n.s.

N = 10

Tab. 1: Effekt von Nitroglycerin in der Dosis von 7 ± 3 µg/kg x min auf die regionalen Widerstände (R_{tot}, R_1, R_2, R_3), den peripheren coronaren Druck (P_{pc}), den retrograden Fluß (F_{retro}) und zwei Widerstandsquotienten (R_1/R_4, R_3/R_2).

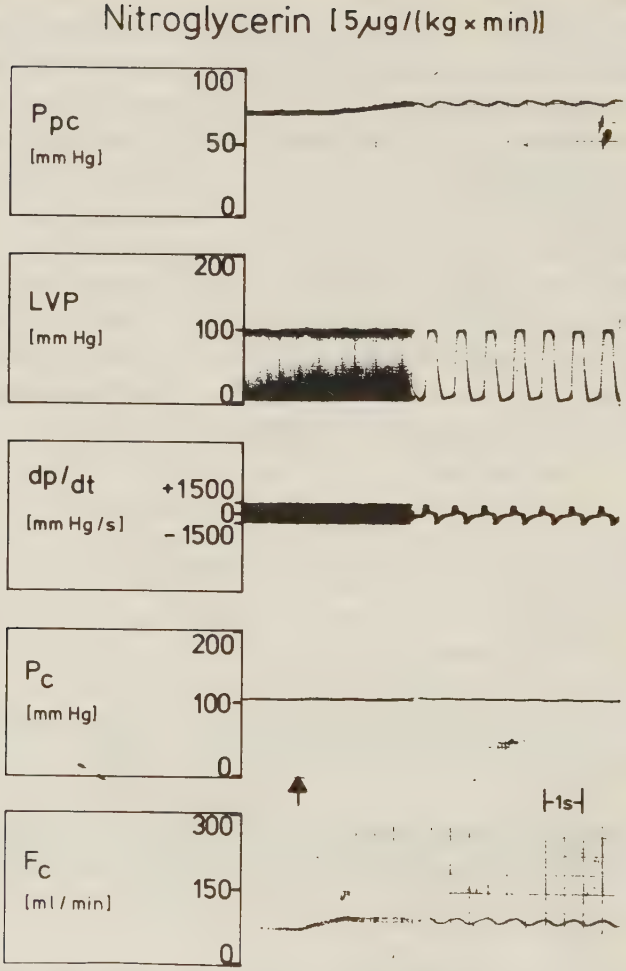


Abb. 2: Orginalregistrierung der Wirkung von Nitroglycerin in einer Dosis von 5 µg/kg x min. Der Pfeil kennzeichnet den Beginn der Pharmakongabe. In dem angeführten Beispiel stieg der getrennt gemessene retrograde Fluß um 14%.

In der Gruppe A bei einem Abfall des Gesamtwiderstandes R_{tot} um 19 ± 1% sank der Widerstand der großen Gefäße R_1 um 22 ± 1%. Der Widerstand der nutritiven Gefäße R_2 hingegen fiel nur um 16 ± 2% gegenüber dem Ausgangswert ab. Dieses unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Gefäßabschnitte war im t-Test mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0{,}005$ signifikant.

Abb. 2 zeigt eine Orginalregistrierung der Wirkung von Nitroglycerin in der kleineren Dosis auf die Meßparameter.

Der Kollateralwiderstand R_3 fiel in der Gruppe A um 12 ± 2% ab. Damit wurde der Präkollateralwiderstand R_1 gegenüber den Widerständen R_2 und R_3 stärker vermindert, was mit dem Quotienten R_1/R_4 quantitativ beschrieben wird. Er fiel um 8 ± 2% ab. Der periphere Druck am Abgang der Kollateralen nahm um 3 ± 0,4% zu. Bei der Messung des retrograden Flusses schließlich konnten wir ebenfalls eine Zunahme der Kollateraldurchblutung um 18 ± 4% verzeichnen.

Nitroglycerin [12±3 µg/(kg·min)]

Gruppe B

	R_{tot}	R_1	R_2	R_3	P_{pc}	F_{retro}	R_1/R_4	R_3/R_2
	[mm Hg · min · 100g / ml]				[mm Hg]	[ml/(100g·min)]		
Kontrolle	0,921 ±0,106	0,445 ±0,060	0,476 ±0,060	12,951 ±2,714	65,65 ± 5,98	7,70 ± 0,37	1,083 ±0,123	27,162 ±3,470
Δ%	-28 ± 3	-24 ± 4	-31 ± 3	-10 ± 5	-6 ±1	+10 ± 9	+10 ± 4	+31 ± 5
p	<0,01	<0,01	<0,01	n.s.	<0,01	n.s.	n.s.	<0,01

N=12

Tab. 2: Effekt von Nitroglycerin in der Dosis von 12 ± 3 µg/kg x min auf die regionalen Widerstände (R_{tot}, R_1, R_2, R_3), den peripheren coronaren Druck (P_{pc}), den retrograden Fluß (F_{retro}) und 2 Widerstandsquotienten (R_1/R_4, R_3/R_2).

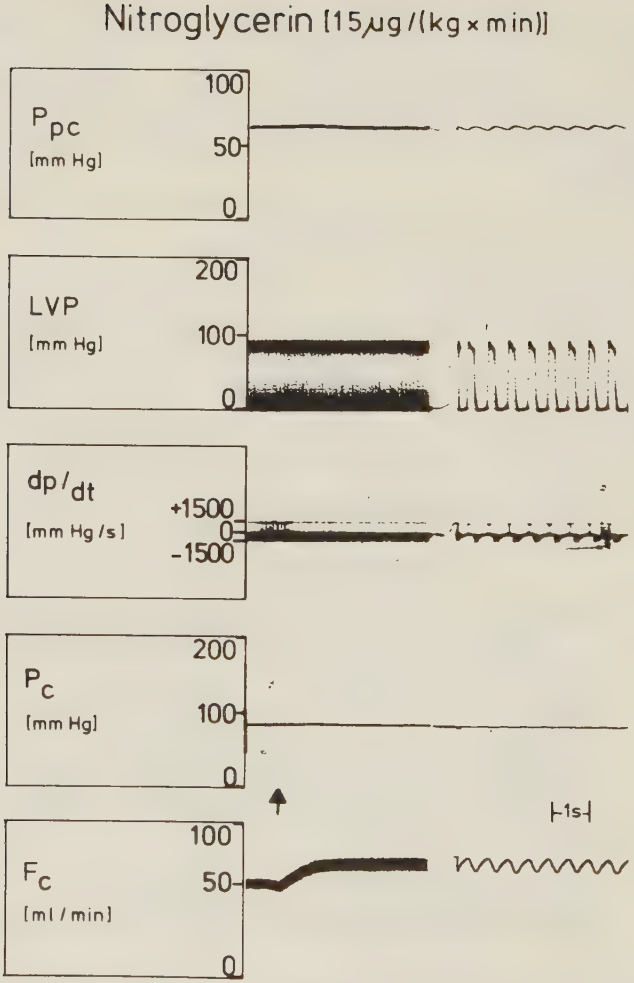


Abb. 3: Orginalregistrierung der Wirkung von Nitroglycerin in einer Dosis von 15 µg/kg x min. Der Pfeil kennzeichnet den Beginn der Pharmakongabe. In dem angeführten Beispiel fiel der getrennt gemessene retrograde Fluß um 3%.

Tab. 2 zeigt die Ergebnisse der Gruppe B mit der größeren Veränderung des Gesamtwiderstandes R_{tot} um insgesamt 28 $\pm$ 3%. Hier fällt der präkollaterale Widerstand R_1 um 24 $\pm$ 4%, der nutritive Widerstand R_2 um 31 $\pm$ 3%. Der Kollateralwiderstand R_3 nahm in 6 Fällen ab, in sechs Fällen blieb er gleich oder nahm sogar leicht zu. Die Änderung des Verhältnisses Präkollateralwiderstand zu nutritiven Widerstand zugunsten R_2 führte zu einem allerdings nicht signifikanten Anstieg des Quotienten R_1/R_4 um 1o $\pm$ 4%. Der kollaterale Perfusionsdruck P_{pc} fiel wiederum um 6 $\pm$ 1% ab.

Abb. 3 zeigt eine Orginalregistrierung der Wirkung von Nitroglycerin in hoher Dosierung auf die Meßparameter.

b) Adenosin

Wir führten die Untersuchungen von Adenosin an 2o Hunden durch. Wie bei den Resultaten mit Nitroglycerin teilten wir auch hier die Ergebnisse nach der Größe der Wirkung in zwei Gruppen ein:

Adenosin in einer mittleren Dosis von 9 ± 3 µg/kg x min verursachte einen Abfall des Gesamtwiderstandes R_{tot} um 15 ± 1%, während in Gruppe B eine Dosis von 37 ± 1o µg/kg x min eine Verminderung des Gesamtwiderstandes um 33 ± 3% hervorrief. Tab. 3 und 4 zeigen die Effekte der unterschiedlichen Dosierungen auf unsere Parameter.

In der Gruppe A (Tab. 3) kam es zu einer gleichmäßigen Abnahme sowohl des Präkollateralwiderstandes R_1 wie auch des nutritiven Widerstandes R_2 um 14 ± 1% bzw. um 15 ± 1%. Die restlichen Parameter R_3, P_{pc}, F_{retro} und R_1/R_4 änderten sich nicht. Abb. 4 stellt eine Registrierung der Wirkung von Adenosin in der Dosierung von 1o µg/kg x min dar.

Adenosin [9±3µg/(kg·min)]

Gruppe A

	R_{tot}	R_1	R_2	R_3	P_{pc}	F_{retro}	R_1/R_4	R_3/R_2
	[mm Hg·min·100g/ml]				[mm Hg]	[ml/(100g·min)]		
Kontrolle	1,295 ± 0,112	0,607 ±0,093	0,688 ±0,067	7,707 ±2,575	70,37 ± 3,38	31,03 ± 7,95	1,201 ±0,170	15,879 ± 5,558
Δ %	-15 ± 1	-14 ± 1	-15 ± 1	+2 ±1	+0,7 ±1	-1 ±2	+3 ±2	+21 ± 2
p	<0,01	<0,01	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05

N=12

Tab. 3: Effekt von Adenosin in der Dosis von 9 ± 3 µg/kg x min auf die regionalen Widerstände (R_{tot}, R_1, R_2, R_3), den peripheren coronaren Druck (P_{pc}), den retrograden Fluß (F_{retro}) und zwei Widerstandsquotienten (R_1/R_4, R_3/R_2).

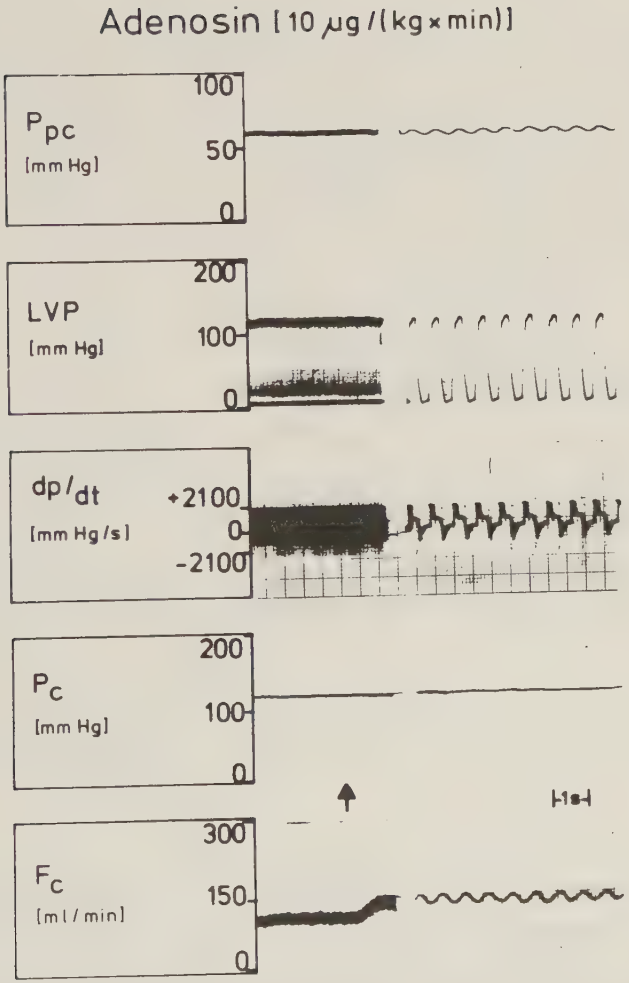


Abb. 4: Orginalregistrierung der Wirkung von Adenosin in einer Dosis von 10 µg/kg x min. Der Pfeil kennzeichnet den Beginn der Pharmakongabe. Der leichte Abfall von P_{pc} bewirkte hier eine Senkung des getrennt gemessenen retrograden Flusses um 2%.

Gruppe B (Tab. 4) zeigt die Wirkung von Adenosin in einer Dosis von 37 ± 1o µg/kg x min. Die Abnahme des Gesamtwiderstandes R_{tot} betrug hierbei 33 ± 3%. R_1 nahm um 31 ± 3% ab, während sich der nutritive Widerstand R_2 um 36 ± 3% verringerte. Der Kollateralwiderstand R_3 änderte sich unter der höheren Dosierung von Adenosin nicht signifikant, während der retrograde Fluß F_{retro} um 6 ± 2% abfiel. Abb. 5 zeigt ein Beispiel für die Wirkung von Adenosin mit einer Abnahme des Gesamtwiderstandes R_{tot} um 33%.

Adenosin [37±10 µg/(kg·min)]

Gruppe B

	R_{tot}	R_1	R_2	R_3	P_{pc}	F_{retro}	R_1/R_4	R_3/R_2
	[mm Hg·min·100g/ml]				[mm Hg]	[ml/100g·min)]		
Kontrolle	1,305 ± 0,075	0,753 ±0,047	0,552 ±0,034	10,091 ±1,323	62,30 ± 3,89	11,98 ± 3,10	1,549 ±0,078	20,279 ± 2,994
Δ %	-33 ± 3	-31 ± 3	-36 ± 3	+1 ±2	-5 ±2	-6 ±2	+5 ±4	+63 ± 8
p	<0,01	<0,01	<0,01	n.s.	n.s.	<0,02	n.s.	<0,05

N=17

Tab. 4: Effekt von Adenosin in einer Dosis von 37 ± 1o µg/kg x min auf die regionalen Widerstände (R_{tot}, R_1, R_2, R_3), den peripheren coronaren Druck (P_{pc}), den retrograden Fluß (F_{retro}) und zwei Widerstandsquotienten (R_1/R_4, R_3/R_2).

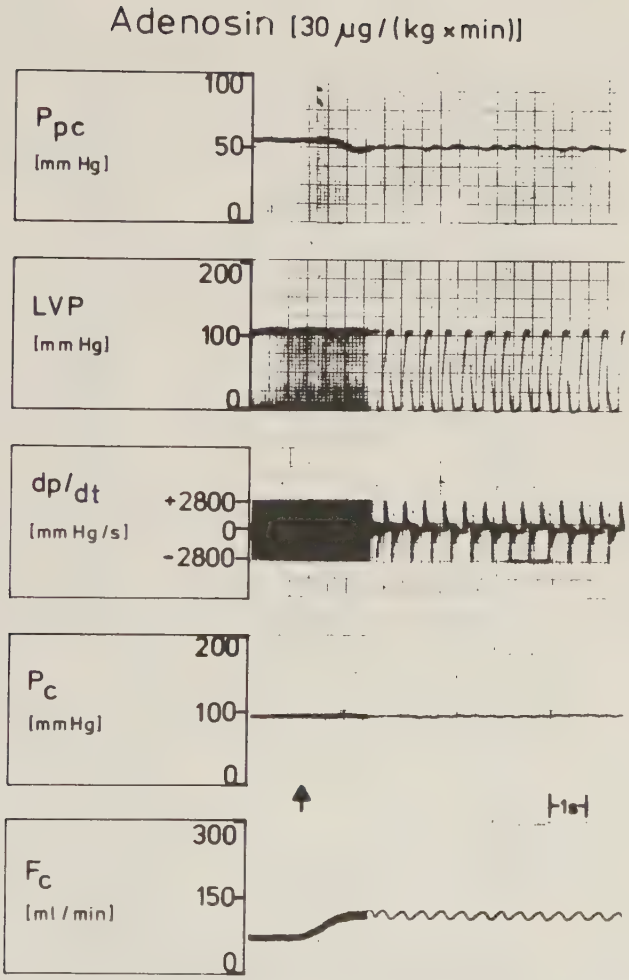


Abb. 5: Orginalregistrierung der Wirkung von Adenosin in einer Dosis von 30 µg/kg x min. Der Pfeil kennzeichnet den Beginn der Pharmakongabe. Der getrennt gemessene retrograde Fluß nahm um 8% ab.

DISKUSSION

a) Beschreibung des Modells

In dem hier aufgeführten Modell wird das System der Hauptäste der linken Coronararterie durch eine Zusammenschaltung von Widerständen dargestellt, die sich jeweils aus 3 verschiedenen Grundtypen zusammensetzen:

W_1 - dem Widerstand der Gefäßstrecke bis zum Abgang der ersten Kollateralen des R. circumflexus,

W_{1i} - Widerständen vom gleichen Typ wie W_1, jedoch zwischen zwei Kollateralen,

W_2 - dem Widerstand des terminalen Stromgebietes des R. circumflexus nach Abgang der letzten Kollateralen und schließlich

W_{3j} - als Widerstandswert einer Kollateralen zwischen dem R. circumflexus und dem R. descendens.

Diese Reihenfolge gilt in analoger Weise für die linke Seite des Schaltbildes, wie sie Abb. 6 für die Widerstände des R. descendens darstellt. Die gestrichelt gezeichneten Kollateralwiderstände W_{32}' und W_{3j}' stellen Kollateralisierung zur rechten Kranzarterie dar, die aber aufgrund ihres hohen Widerstandswertes (geringfügige Kollateralisierung) und des kleineren Druckgradienten (Aortendruck in der rechten Kranzarterie gegenüber unserem Perfusionsdruck P_c in der linken) im folgenden keine weitere Berücksichtigung finden. Ferner möge gelten, daß die Widerstände vom Typ W_{1i}, sowie vom Typ W_{3j} untereinander ähnlich sind.

In unserer Versuchsanordnung ligierten wir den R. descendens kurz nach seinem Abgang, was für das System bedeutete, daß der Widerstand W_1' gegen Unendlich ging. Ebenso eliminierten wir das terminale Strombett des R. descendens durch Mikroembolisation, wodurch der Widerstand W_2' entfiel und das Modell nun aussah, wie Abb. 7 es darstellt. Zuletzt ließ sich noch W_{1i}' gegenüber dem Kollateralwiderstand W_{3j} vernachlässigen (W_{1i}' ist als nachgeschalteter Widerstand gegenüber dem relativ großen Kollateralwiderstand W_{3j} klein und dürfte nach Ligierung des R. descendens durch Ischämie stark dilatiert sein). Abb. 8 zeigt das daraus resultierende Schaltbild.

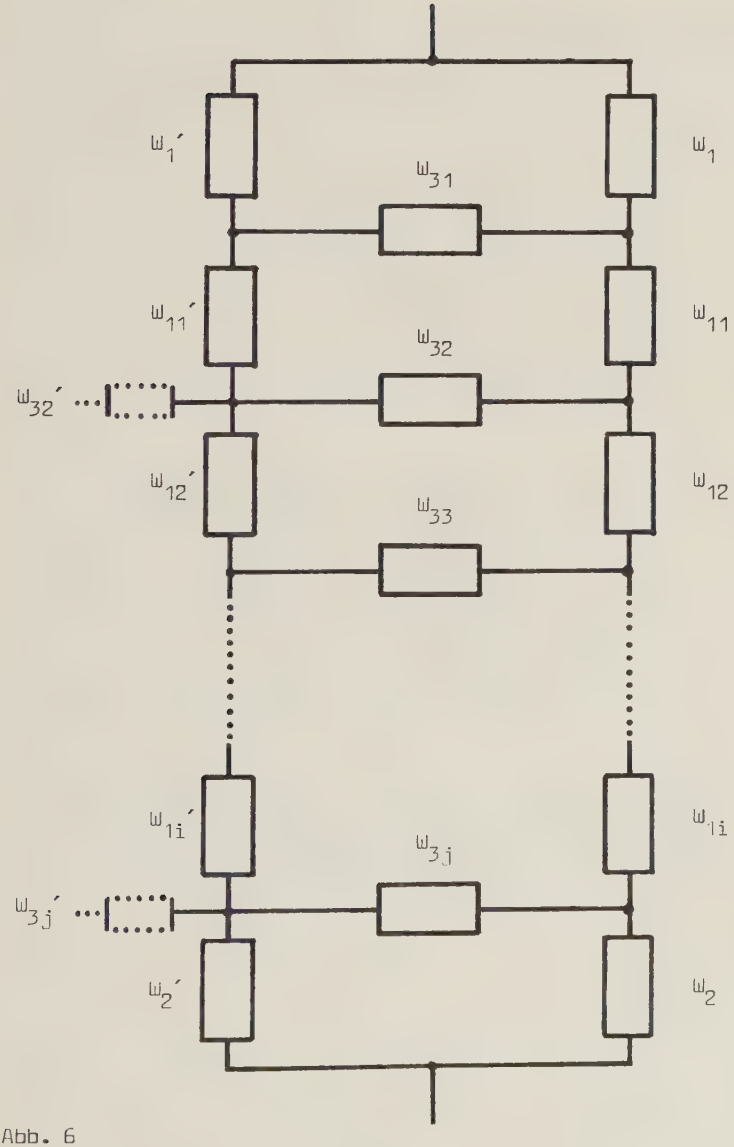


Abb. 6

Legenden zu den Abbildungen 6 - 8:

Abb. 6: Allgemeines Widerstandsmodell für die beiden Äste der A. coronaria sinistra

W_1 = Widerstandskomponente vor dem Abgang der ersten Kollateralen des R. circumflexus

W_1' = Widerstandskomponente vor dem Abgang der ersten Kollateralen des R. descendens

W_{1i} = Widerstand zwischen dem Abgang zweier Kollateralen des R. circumflexus

W_{1i}' = Widerstand zwischen dem Abgang zweier Kollateralen des R. descendens

W_2 = Widerstand des terminalen Stromgebietes des R. circumflexus nach Abgang der letzten Kollateralen

W_2' = Widerstand des terminalen Stromgebietes des R. descendens nach Abgang der letzten Kollateralen

W_{3j} = Widerstand einer Kollateralen zwischen dem R. circumflexus und descendens

W_{3j}' = Widerstand einer Kollateralen zwischen dem R. descendens und der rechten Kranzarterie (gestrichelt gezeichnet)

Abb. 7: Allgemeines Widerstandsmodell für die beiden Äste der A. coronaria sinistra nach Ligierung des R. descendens und Mikroembolisation seines terminalen Stromgebietes (s. S. 21)

Abb. 8: Widerstandsmodell nach Vernachlässigung von W_{1i}' (s. S. 22)

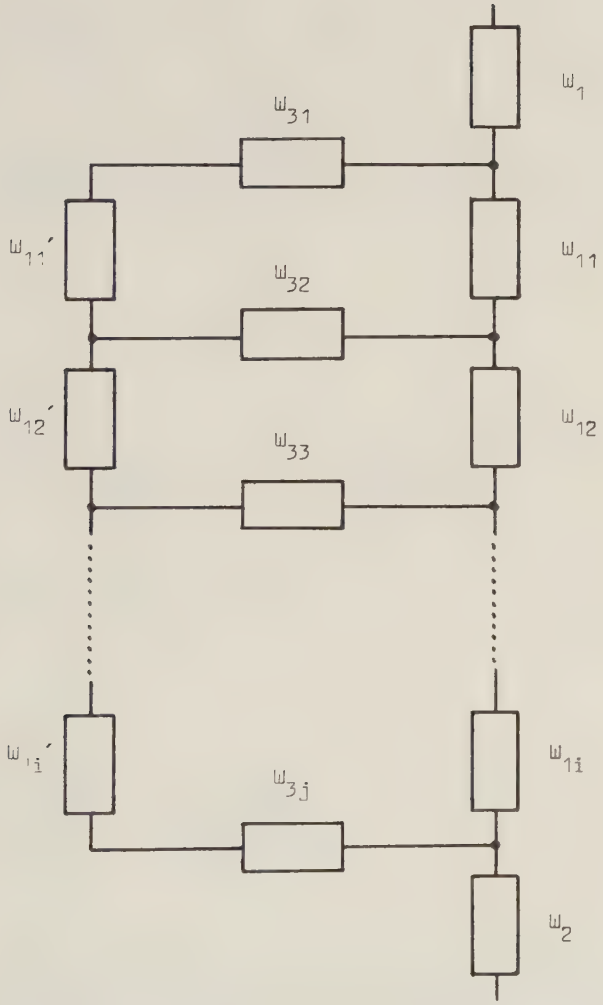


Abb. 7

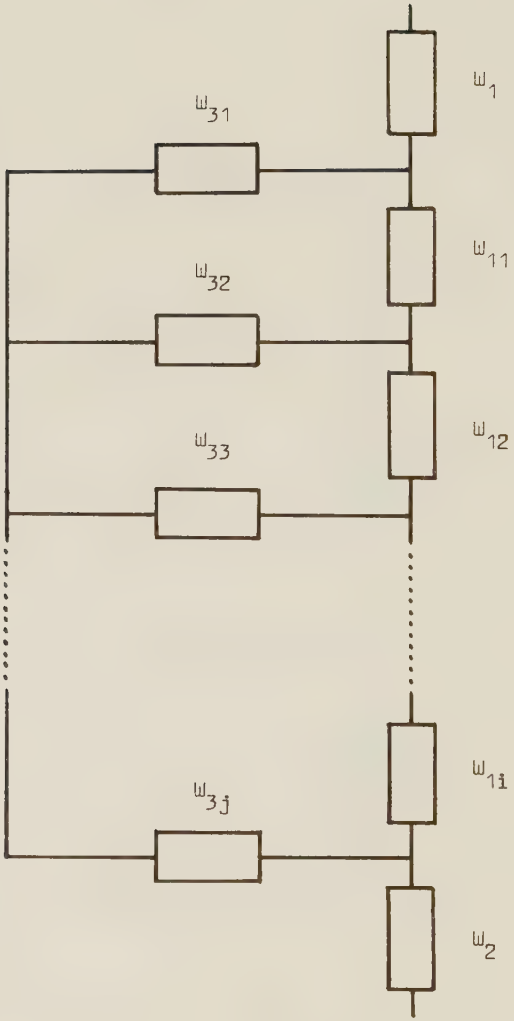
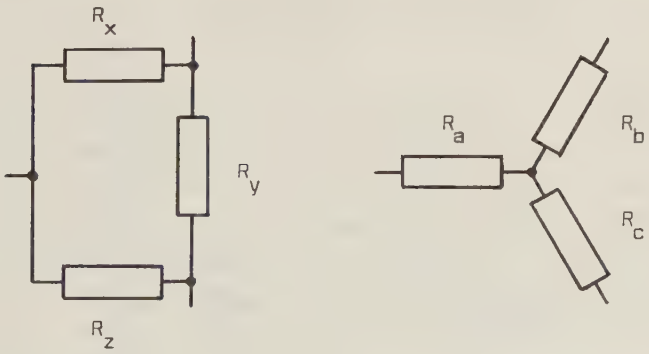


Abb. 8

b) Entwicklung des 3-R-Modells

Betrachtet man das Widerstandssystem von Abb. 8, so sieht man, daß die hier beschriebene Schaltung nicht aus einer reinen Parallel- und Reihenformation von Widerständen besteht, sondern daß es sich vielmehr um eine vermaschte Schaltung mit i+j+2 Zweigen handelt. Um dieses Netz in gleichwertige Ersatzwiderstände umzurechnen, muß man die i-1 Dreiecksschaltungen, aus denen der Hauptteil des Systems besteht, in entsprechende Sternschaltungen umwandeln. Dies geschieht analog den Rechenregeln für Stern-Dreiecks-Umwandlungen, wie sie Abb. 9 darstellt.



$$R_a = \frac{R_x R_z}{R_x + R_y + R_z} \qquad R_b = \frac{R_x R_y}{R_x + R_y + R_z} \qquad R_c = \frac{R_y R_z}{R_x + R_y + R_z}$$

Abb. 9: Umwandlung der Dreiecksschaltung mit den Widerständen R_x, R_y, R_z in eine Sternschaltung mit den Widerständen R_a, R_b und R_c.

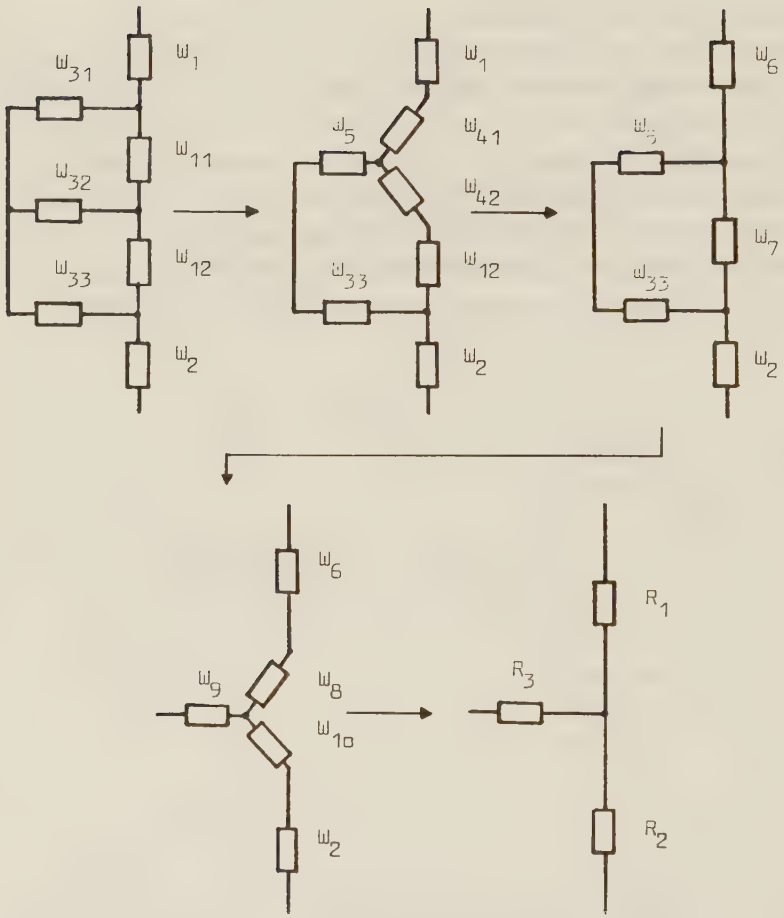


Abb. 1o: Umwandlung des Widerstandsmodells in ein Ersatzschaltbild mit 3 Widerständen - R_1, R_2, R_3.

w_1 = Widerstand vor dem Abgang der ersten Kollateralen

w_2 = Widerstand des terminalen Stromgebietes

w_{11}, w_{12} = Widerstände zwischen den Abgängen der Kollateralen

w_{31}, w_{32}, w_{33} = Kollateralwiderstände

w_5 , w_{41}, w_{42} = Widerstände, entstanden aus der Umwandlung des Dreiecks w_{11}, w_{31} und w_{32}

w_6 = Serienwiderstand aus w_1 und w_{41}

w_7 = Serienwiderstand aus w_{42} und w_{12}

w_8 , w_9 , w_{10} = Widerstände, entstanden aus der Umwandlung des Dreiecks w_5, w_7 und w_{33}

R_1 = Serienwiderstand aus w_6 und w_8

R_2 = Serienwiderstand aus w_{10} und w_2

R_3 = w_9

Abb. 10 zeigt eine mehrfache Umformung für ein Netz mit 3 Kollateralen:

Aus dem Dreieck w_{11}, w_{31} und w_{32} entsteht nach den Rechenregeln von Abb. 9 der entsprechende Stern w_5, w_{41} und w_{42}. w_6 und w_7 ergeben sich nach Reihenschaltung von w_1 und w_{41} bzw. w_{12} und w_{42}. Nach Umwandlung des verbliebenen Dreiecks und Zusammenfassung der entstehenden Widerstände ergibt sich zum Schluß das Ersatzschaltbild mit den Widerständen R_1, R_2 und R_3. Für ein System mit n Kollateralen berechnen sich die Widerstände R_1, R_2 und R_3 wie folgt:

$$R_1 = a_n + a_{n-1} + w_1$$

$$R_2 = c_n + w_2$$

$$R_3 = b_n$$

a_n, b_n und c_n sind dabei Folgen, die sich gemäß dieser Gleichungen ergeben:

$$a_n = \frac{(w_{1i} + \sum_{k=1}^{n-1} a_k)\, b_{n-1}}{w_{1i} + \sum_{k=1}^{n-1} a_k + b_{n-1} + w_{3j}}$$

$$a_1 = \frac{w_{1i}\, w_{3j}}{w_{1i} + 2\, w_{3j}}$$

$$b_n = \frac{b_{n-1}\, w_{3j}}{w_{1i} + \sum_{k=1}^{n-1} a_k + b_{n-1} + w_{3j}}$$

$$b_1 = \frac{w_{3j}^{\,2}}{w_{1i} + 2\, w_{3j}}$$

$$c_n = \frac{(w_{1i} + \sum_{k=1}^{n-1} a_k)\, w_{3j}}{w_{1i} + \sum_{k=1}^{n-1} a_k + b_{n-1} + w_{3j}}$$

$$c_1 = \frac{w_{1i}\, w_{3j}}{w_{1i} + 2\, w_{3j}}$$

Mit Hilfe dieser Beziehungen hat man die Möglichkeit, unser Netz mit beliebig vielen Widerständen in ein einfaches Modell mit 3 Widerständen umzuformen.

Betrachten wir nun das System für den Fall, daß die Widerstände W_{1i} gegen Null gehen. Unter diesen Voraussetzungen besteht der Hauptteil des Netzwerkes (s. Abb. 8) aus einer reinen n-maligen Parallelschaltung der Einzelkollateralwiderstände W_{3j}. Die Berechnung dieses Gesamtwiderstandes Q_3 vereinfacht sich auf die Formel:

$$Q_3 = \frac{W_{3j}}{n}$$

Wie man aus den vorausgehenden Ableitungen sieht, wird der Widerstand R_3 im Gegensatz zu Q_3 durch W_{1i} beeinflußt. Daher gilt abzuklären, wie weit W_{1i} in der Berechnung des Kollateralwiderstandes eine Rolle spielt.

Zu diesem Zweck berechneten wir die prozentuale Abweichung des Gesamtwiderstandes R_3 vom Parallelwiderstand Q_3 unter verschiedenen Voraussetzungen:

Abbildungen 11 bis 15 zeigen die Abhängigkeit dieser Komponente von der Anzahl der Kollateralen n, sowie der Größe des Gesamtkollateralwiderstandes R_3 im Verhältnis zum Präkollateralwiderstand R_1. In den verschiedenen Kurven wurde zusätzlich der Gesamtanteil der Widerstände zwischen den Kollateralen, d.h. der Gesamtwiderstand der W_{1i} (= W11) variiert.

Abbildung 11 zeigt den Einfluß von W_{1i} auf R_3 bei einem Anteil der Zwischenkollateralwiderstände an R_1 von 20%. Man sieht, daß die Abweichung relativ unabhängig von der Anzahl der Kollateralen ist und mit steigendem n annähernd konstant wird. Selbst wenn der Kollateralwiderstand genauso groß wie der Präkollateralwiderstand wird, liegt der Einfluß von W_{1i} unter 4%. In den folgenden Abbildungen wird der Einfluß mit steigendem Anteil an R_1 größer. Abb. 15 zeigt den Einfluß von W_{1i} bei einem Anteil von 100% an R_1, d.h. der präkollaterale Widerstand setzt sich nur noch aus Zwischenkollateralwiderständen zusammen. Hier wird die maximale Abweichung von R_3 bei gleichgroßem R_1 16%.

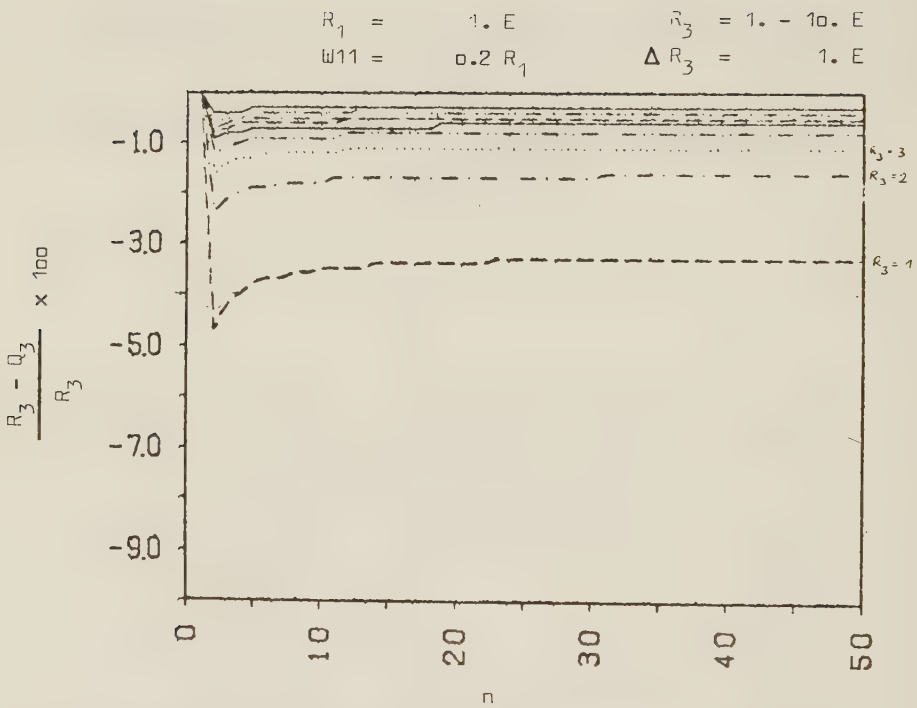


Abb. 11: Prozentuale Abweichung R_3 von Q_3 in Abhängigkeit von der Anzahl der Kollateralen und dem Verhältnis R_1 zu R_3

n = Anzahl der Kollateralen

R_3 = Kollateralwiderstand mit Berücksichtigung der Zwischenkollateralwiderstände W_{1i}; ΔR_3 ≙ Schrittweite

Q_3 = Kollateralwiderstand als reiner Parallelwiderstand aus den einzelnen Kollateralwiderständen $W_{3,j}$

W11 = Gesamtwiderstand der Widerstände W_{1i}; hier ausgedrückt als Anteil an R_1 (o,2 R_1 ≙ 2o%)

R_1 = Summe der Widerstände W_1 und W11

1 E = 1 Widerstandseinheit

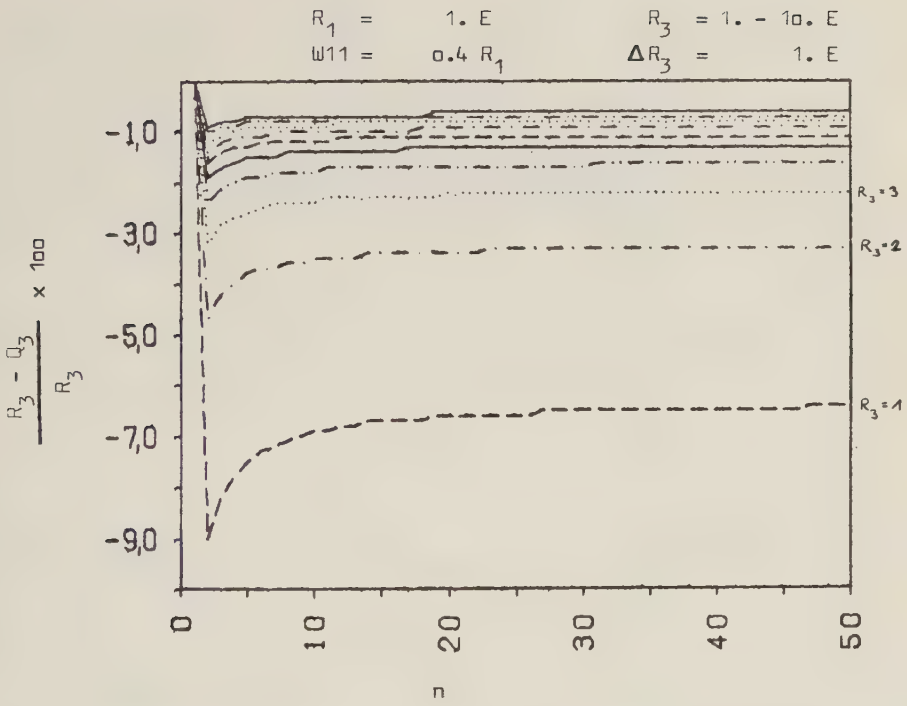


Abb. 12: Prozentuale Abweichung R_3 von Q_3 in Abhängigkeit von der Anzahl der Kollateralen und dem Verhältnis R_1 zu R_3

n = Anzahl der Kollateralen

R_3 = Kollateralwiderstand mit Berücksichtigung der Zwischenkollateralwiderstände W_{1i}; ΔR_3 ≙ Schrittweite

Q_3 = Kollateralwiderstand als reiner Parallelwiderstand aus den einzelnen Kollateralwiderständen W_{3j}

W11 = Gesamtwiderstand der Widerstände W_{1i}; hier ausgedrückt als Anteil an R_1 (0,4 R_1 ≙ 40%)

R_1 = Summe der Widerstände W_1 und W11

1 E = 1 Widerstandseinheit

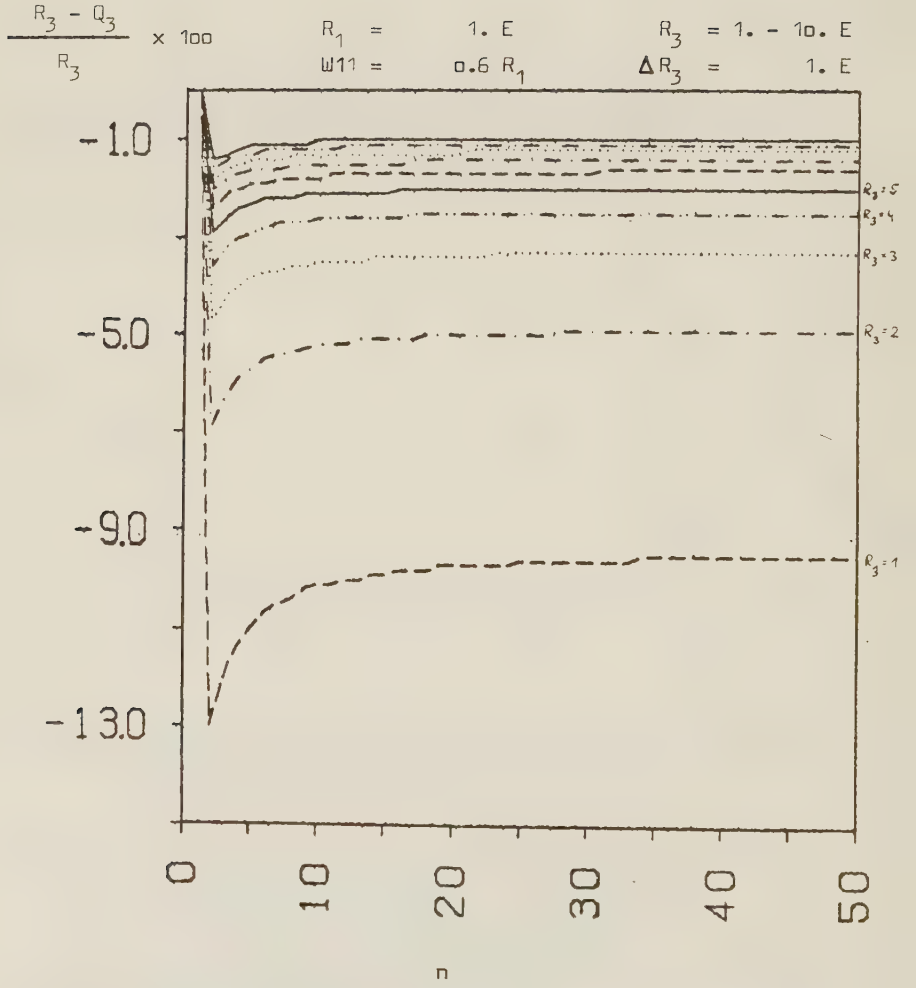


Abb. 13: Prozentuale Abweichung R_3 von Q_3 in Abhängigkeit von der Anzahl der Kollateralen und dem Verhältnis R_1 zu R_3
Anteil des Gesamtwiderstandes der Widerstände W_{1i} an R_1: 6o%

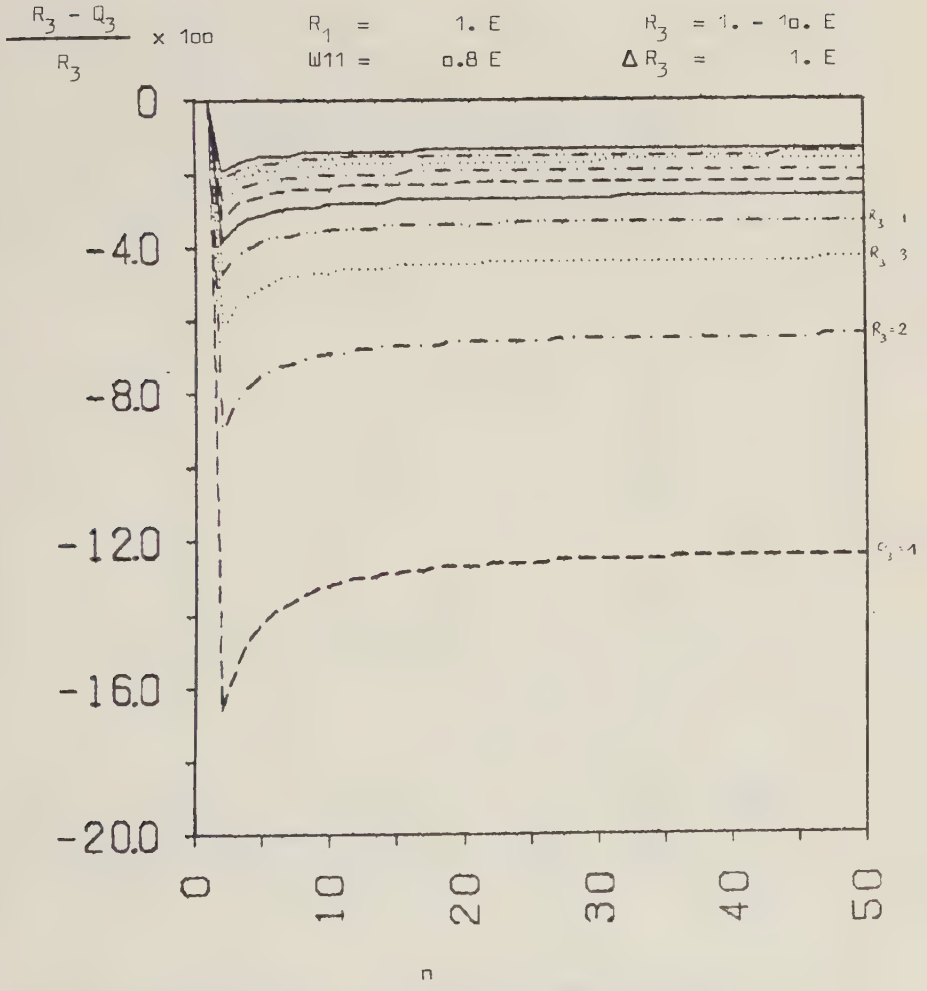


Abb. 14: Prozentuale Abweichung R_3 von Q_3 in Abhängigkeit von der Anzahl der Kollateralen und dem Verhältnis R_1 zu R_3
Anteil des Gesamtwiderstandes der Widerstände W_{1i} an R_1: 80%

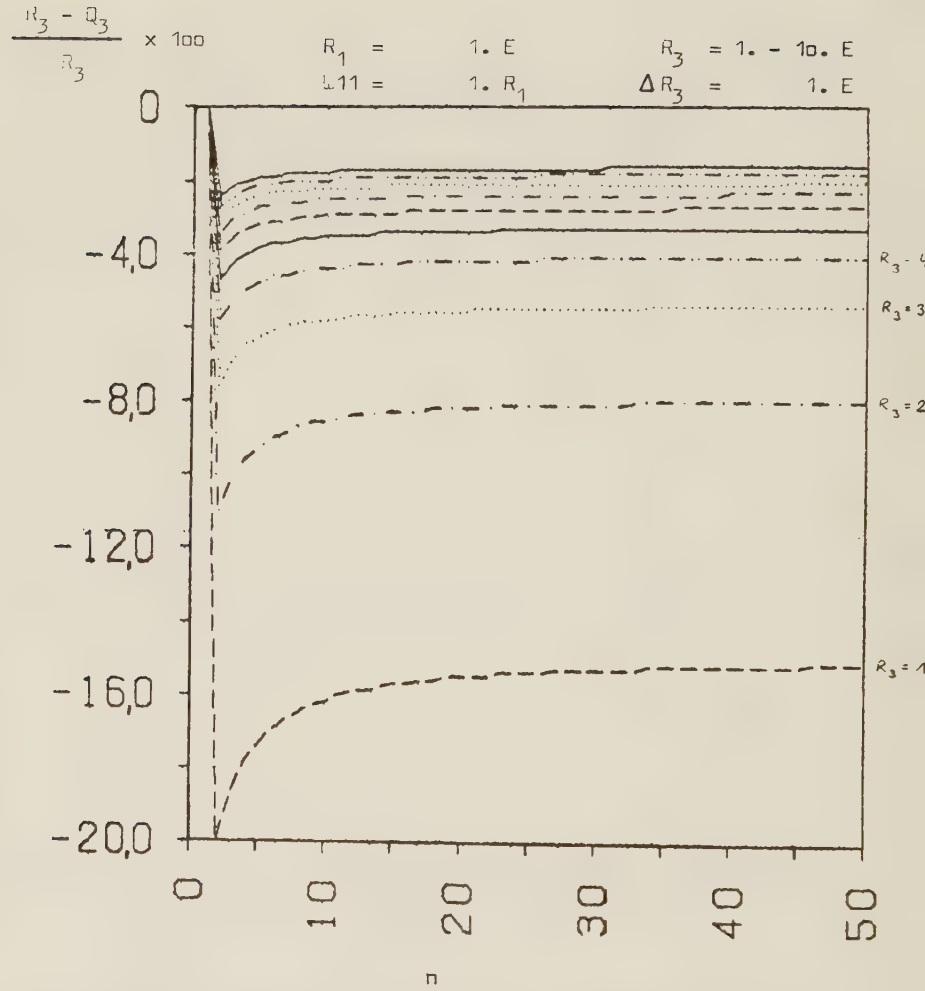


Abb. 15: Prozentuale Abweichung R_3 von Q_3 in Abhängigkeit von der Anzahl der Kollateralen und dem Verhältnis R_1 zu R_3
Anteil des Gesamtwiderstandes der Widerstände W_{1i} an R_1: 100%

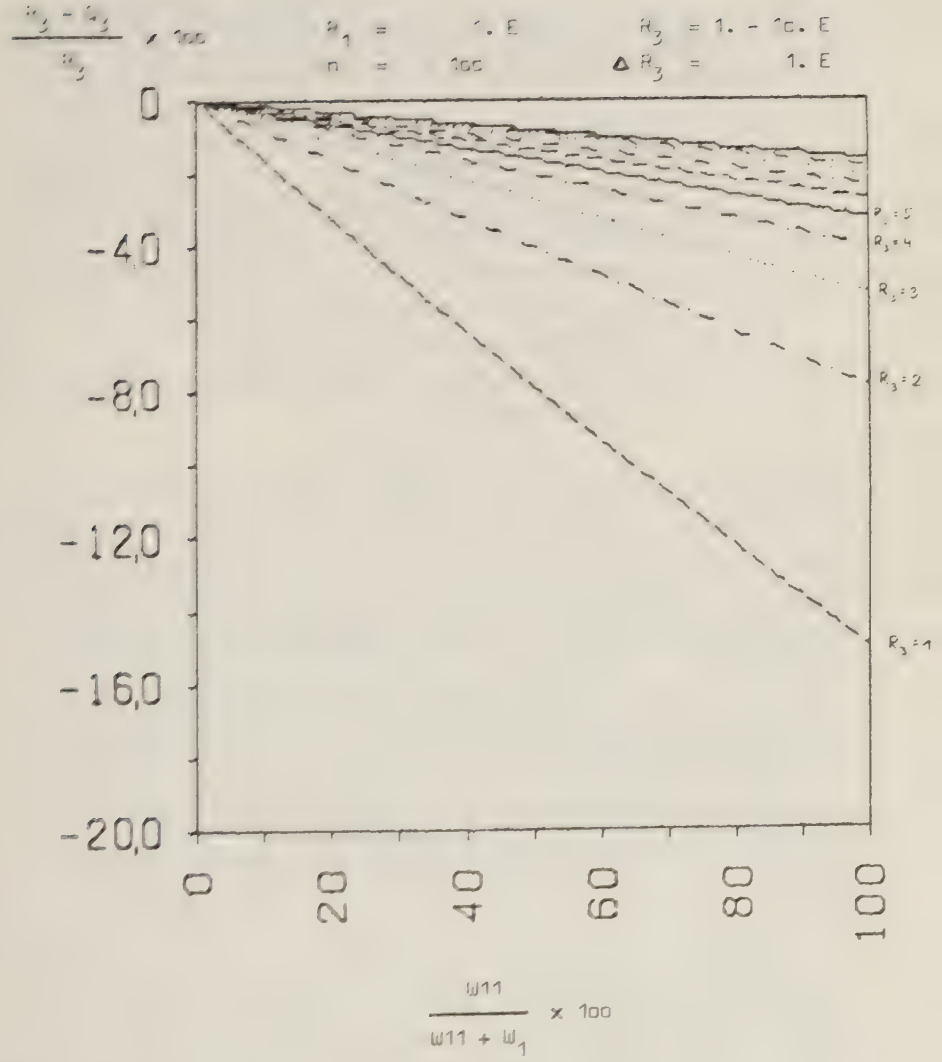

$\frac{R_3 - G_3}{R_3} \cdot 100$
R_1 = 1. E
n = 100
R_3 = 1. - 10. E
ΔR_3 = 1. E
0
-4,0
-8,0
-12,0
-16,0
-20,0
$R_3 = 5$
$R_3 = 4$
$R_3 = 3$
$R_3 = 2$
$R_3 = 1$
0
20
40
60
80
100
$\frac{w11}{w11 + w_1} \times 100$

Abb. 16

Abb. 16: Prozentuale Abweichung R_3 von Q_3 in Abhängigkeit vom Verhältnis Gesamtwiderstand W11 der Einzelwiderstände W_{1i} zum Widerstand R_1

R_1 = Summe aus den Widerständen W_1 und W11
n = Anzahl der Kollateralen
R_3 = Kollateralwiderstand mit Berücksichtigung der Zwischenkollateralwiderstände W_{1i}; $\Delta R_3 \triangleq$ Schrittweite
Q_3 = Kollateralwiderstand als reiner Parallelwiderstand aus den einzelnen Kollateralwiderständen W_{3j}
W11 = Gesamtwiderstand der Widerstände W_{1i}
W_1 = Anteil am Widerstand R_1 ohne Widerstände vom Typ W_{1i}
1 E = 1 Widerstandseinheit

Legt man großzügige Verhältnisse zugrunde und nimmt ein Verhältnis Kollateralwiderstand zu Präkollateralwiderstand von 5:1 an, so ergibt sich selbst bei einem Anteil der Zwischenkollateralwiderstände an R_1 von 60% ein Fehler der unter 3% liegt. Abb. 16 stellt diese Verhältnisse in Abhängigkeit Gesamtwiderstand W11 der Einzelwiderstände W_{1i} zum Widerstand R_1 dar.

Bei der Berechnung von R_3 spielen die Widerstände W_{1i} unter den erwähnten Umständen also keine große Rolle. Ihr Einfluß ist verhältnismäßig klein, so daß selbst bei einer Änderung von R_1 um 50%, sich R_3 kaum um 2% ändert. Der berechnete Widerstand R_3 stellt also mit hinreichender Genauigkeit das Gesamtverhalten der Kollateralwiderstände dar.

c) Druckparameter am Netzwerk

Abb. 17 zeigt an einem vereinfachten Schema unseres Ausgangssystems, wie die Druckparameter in die Schaltung einzuordnen sind. Betrachtet man dabei den Widerstandskomplex aus W_{31}, W_{32}, W_{33} und W_{11}, W_{12}, so sieht man, daß es sich um eine Wheatstonesche Brücke handelt.

Da nach Voraussetzung W_{31} ungefähr gleich W_{33} und W_{11} ungefähr gleich W_{12} ist, fließt nach den Gesetzen der Brückenschaltung durch den Wider-

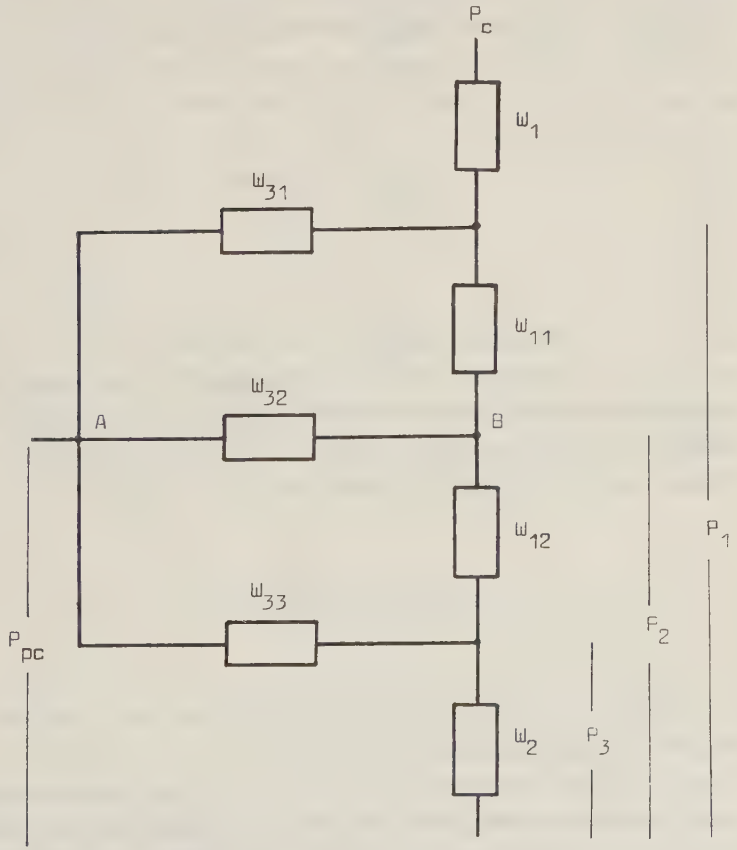


Abb. 17: Druckparameter am vereinfachten Schaltmodell

P_c = Druck im R. circumflexus
P_{pc} = Druck am Punkt A = peripherer coronarer Druck
P_1 = Druck am Abgang des Kollateralwiderstandes W_{31}
P_2 = Druck am Abgang des Kollateralwiderstandes W_{32}
P_3 = Druck am Abgang des Kollateralwiderstandes W_{33}

stand W_{32} kein Strom. Das bedeutet, daß die Brücke abgeglichen ist, und der Druck am Punkt A dem Druck am Punkt B entspricht.

Für unseren Schaltkreis heißt das, daß der Druck P_{pc} sich als Mittel aus den Drücken P_1, P_2 und P_3 ergibt, daß also:

$$P_{pc} = \frac{P_1 + P_2 + P_3}{3}$$

Erhöht man im Schaltbild die Anzahl der Kollateralen auf 4, so kann man auch hier durch einfache Stern-Dreiecks-Umwandlung den Widerstandskomplex in eine Wheatstonesche Brücke verwandeln. Abb. 18 zeigt diese Umwandlung. Da dies bei entsprechendem Rechenaufwand auch für n Kollateralen möglich ist, gilt allgemein für P_{pc}:

$$P_{pc} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} P_n$$

Mit anderen Worten der Druck P_{pc} ergibt sich als mittlerer Druck am Abgang der Kollateralwiderstände W_{31} bis W_{3j}.

Das 3-R-System beschreibt uns also als einfaches Ersatzschaltbild das Verhalten unseres komplexeren Netzwerkes. R_1 und R_2 stellen dabei einen Spannungsteiler dar, der uns den an R_3 anliegenden mittleren Kollateral-

druck liefert. R_3 repräsentiert das Verhalten des Gesamtkollateralwiderstandes, während R_1 und R_2 hauptsächlich durch das Widerstandsverhalten ihres jeweiligen Gefäßgebietes geprägt werden.

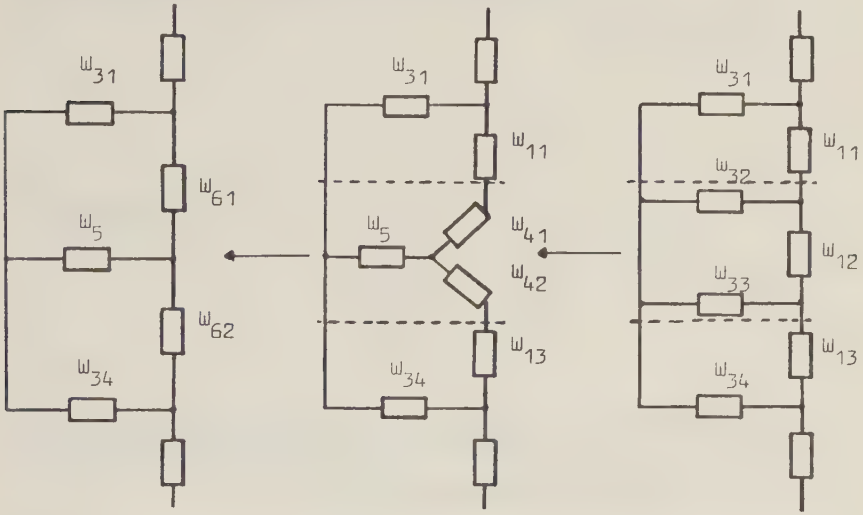


Abb. 18: Umwandlung des Widerstandsmodells für n = 4 Kollateralen in das Widerstandsmodell für n = 3 Kollateralen mittels Stern-Dreiecks-Umwandlung

w_{11}, w_{12}, w_{13} = Zwischenkollateralwiderstände vom Typ w_{1i}

w_{31}, w_{32}, w_{33}, w_{34} = Kollateralwiderstände vom Typ w_{3j}

w_{41}, w_{42}, w_5 = Widerstände des Sterns, entstanden aus dem Dreieck w_{32}, w_{33} und w_{12}

w_{61}, w_{62} = Serienwiderstände aus w_{11} und w_{41}, bzw. w_{13} und w_{42}

w_{31} verhält sich zu w_{34} wie w_{61} zu w_{62}; damit handelt es sich wiederum um eine abgeglichene Wheatstonesche Brücke - über w_5 fließt kein Strom.

d) Eigenschaften des 3-R-Systems

Für die Widerstände im 3-R-System gelten einige allgemeine Rechenregeln, die ich im folgenden darstellen möchte.

Von Bedeutung ist der Parallelwiderstand R_4, der sich aus R_2 und R_3 wie folgt berechnet:

$$\frac{1}{R_4} = \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$$

$$R_4 = \frac{R_2 \, R_3}{R_2 + R_3}$$

Der Gesamtwiderstand R_{tot} ergibt sich als Serienschaltung der Widerstände R_1 und R_2 bei Druckmessung, bzw. R_{tot}' als Summe der Widerstände R_1 und R_4 bei Messung des retrograden Flusses:

$$R_{tot} = R_1 + R_2$$

$$R_{tot}' = R_1 + R_4$$

$$R_{tot}' = R_1 + \frac{R_2 \, R_3}{R_2 + R_3}$$

Fließt bei Messung des Druckes P_{pc} über R_3 kein Strom, so muß bei konstantem P_c und Flußmessung über R_3 der treibende Druck P_{pc} der voraus-

gehenden Messung im Verhältnis des verminderten Gesamtwiderstandes R_{tot} zu R_4 korrigiert werden.

Bei konstantem P_c erhält man folgende Beziehung:

$$P_c : R_{tot} = P_{pc} : R_2$$

Bei Flußmessung gilt entsprechend:

$$P_c : R_{tot}' = P_{pc}' : R_4$$

Aus diesen beiden Beziehungen folgert dann:

$$\frac{R_{tot}}{R_2} P_{pc} = \frac{R_{tot}'}{R_4} P_{pc}'$$

$$P_{pc}' = \frac{R_{tot}}{R_2} \frac{R_4}{R_{tot}'} P_{pc}$$

Durch Ersetzen von R_4, R_{tot} und R_{tot}' erhält man dann:

$$P_{pc}' = \frac{R_3 (R_1 + R_2)}{R_3 (R_1 + R_2) + R_1 R_2} P_{pc}$$

$R_3 = P_{pc}' : F_r$, daraus folgt:

$$P_{pc}' = P_{pc} - \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} F_r$$

Will man den peripheren Kollateraldruck, der bei der retrograden Flußmessung anliegt, nur als eine Funktion der gemessenen Druck-Fluß-Parameter beschreiben, so muß man die Widerstände R_1, R_2 entsprechend ihren Ohmschen Gleichungen ersetzen:

$$R_1 = \frac{P_c - P_{pc}}{F_c}$$

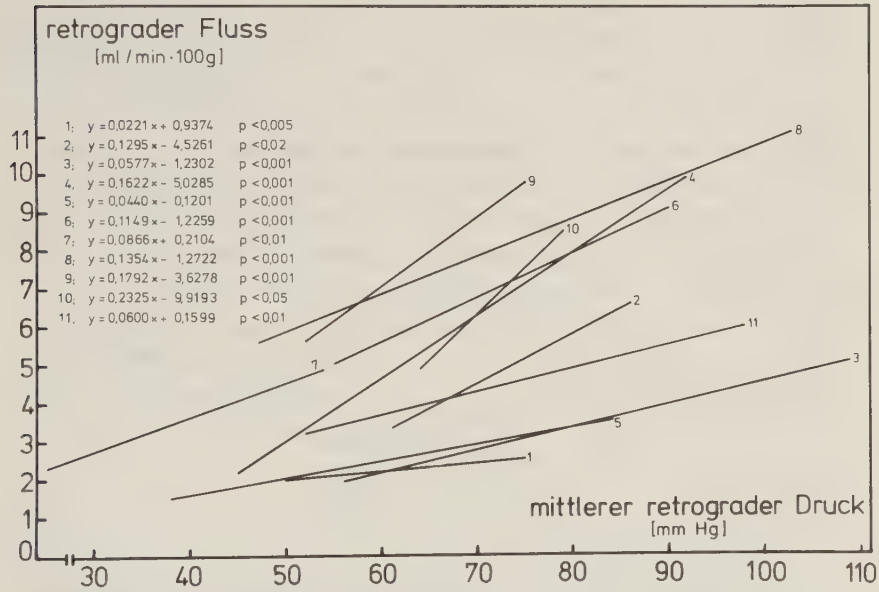
$$R_2 = \frac{P_{pc}}{F_c}$$

Damit ergibt sich für den Druck P_{pc}' bei retrograder Flußmessung folgende Beziehung:

$$P_{pc}' = P_{pc} \left(1 - \frac{(P_c - P_{pc})}{P_c} \frac{F_r}{F_c} \right)$$

e) Vergleich des Modellverhaltens mit vorliegenden Resultaten

Sind die Voraussetzungen, die wir zur Erarbeitung unseres Modells machten, richtig, so ist zu erwarten, daß sich die gemessenen Parameter analog den Gegebenheiten des 3-R-Systems verhalten.



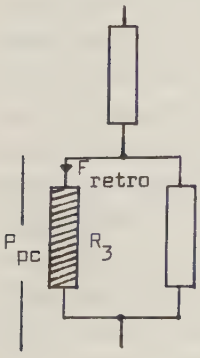


Abb. 19: Beziehung zwischen retrogradem Fluß und peripheren coronaren Druck nach Diemer, 1977. Analog dem Ohmschen Gesetz bewirkt eine Steigerung des anliegenden Druckes eine Vergrößerung des resultierenden Flusses.

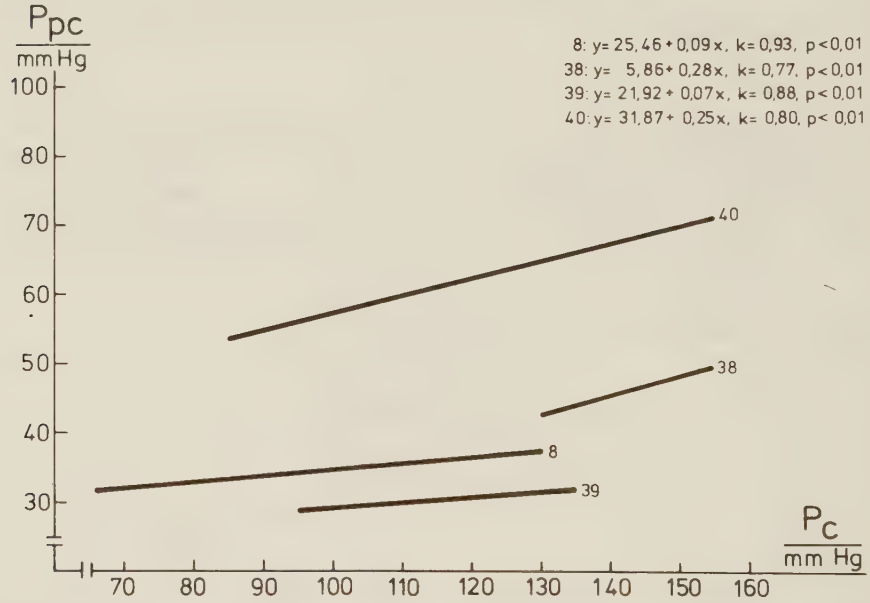
(links): Einordnung der entsprechenden Parameter in das 3-R-System

P_{pc} = peripherer coronarer Druck

F_{retro} = retrograder Fluß

R_3 = Gesamtkollateralwiderstand

Abb. 19 zeigt die Beziehung zwischen retrogradem Fluß F_{retro} und peripheren coronaren Druck P_{pc}, wie sie von Diemer u. a. nachgewiesen werden konnte (7). F_{retro} korreliert positiv mit dem kollateralen Perfusionsdruck, wie man es anhand des Schaltbildes mit $F_{retro} = f(P_{pc})$ er-



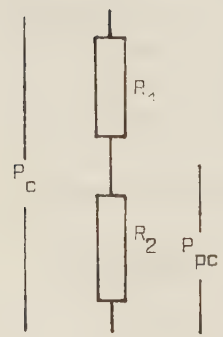


Abb. 20: Abhängigkeit des peripheren coronaren Druckes vom Perfusionsdruck im R. circumflexus. Eine Steigerung des Druckes im R. circumflexus bewirkte einen Anstieg des kollateralen Perfusionsdruckes.
(links): Einordnung der entsprechenden Parameter in das 3-R-System. Erhöht man die angelegte Gesamtspannung zweier Widerstände, so vergrößert sich der Spannungsabfall an den Einzelwiderständen. P_c = Druck im R. circumflexus
P_{pc} = peripherer coronarer Druck

wartet. Eine Steigerung des anliegenden Druckes verursachte eine Vergrößerung des resultierenden Flusses.

Abb. 2o zeigt die Korrelation zwischen dem Perfusionsdruck im R. circumflexus und dem peripheren coronaren Druck, wie wir sie anhand eigener Resultate aufstellen konnten. An 4 Hunden untersuchten wir das Verhalten des kollateralen Perfusionsdruckes auf eine Steigerung des Druckes im R. circumflexus. Das Ergebnis glich dem Verhalten zweier in Serie geschalteter Widerstände: vergrößerte man die angelegte Gesamtspannung, so erhöhte sich der Spannungsabfall an den Einzelwiderständen, d.h. der periphere coronare Druck reagierte auf die Erhöhung des Perfusionsdruckes mit einem Anstieg. Abb. 2o zeigt die Einordnung der entsprechenden Parameter in unser 3-R-System. R_3 ist dabei nicht abgebildet, da die Messung von P_{pc} bei geschlossener Kanüle im R. descendens erfolgte und R_3 dadurch gegen Unendlich ging ($F_{retro} = 0$).

Verändert sich im 3-R-System das Verhältnis der Spannungsteilerwiderstände R_1 und R_4 zueinander, so kann man aufgrund der Beziehung:

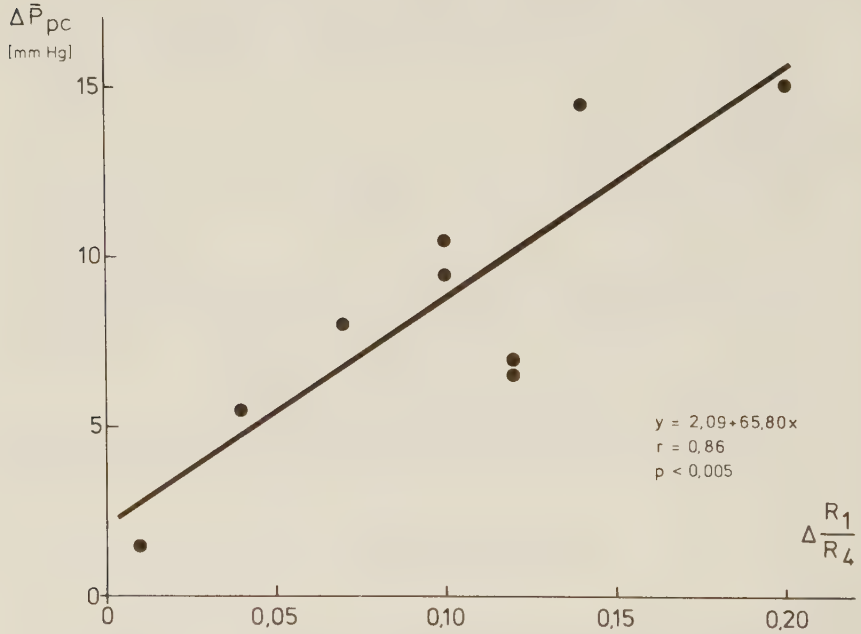
$$\frac{R_1}{R_4} = \frac{P_c - P_{pc}}{P_c}$$

eine Änderung des peripheren coronaren Druckes bei konstantem Perfusionsdruck erwarten. Abb. 21 stellt diese Abhängigkeit von P_{pc} als Funktion der Änderung des Verhältnisses R_1 zu R_4 dar.

Je stärker man den Widerstand von R_4 im Vergleich zu R_1 z.B. erniedrigt, desto größer wird der Quotient R_1 zu R_4. Da die Höhe des Spannungsabfalls über einen Widerstand direkt proportional seiner Größe ist, ändert sich bei Widerstandsabnahme entsprechend die anliegende Spannung.

Das erste Kirchhoffsche Gesetz besagt, daß die Zweigströme in einer Stromverzweigung sich umgekehrt proportional den Widerständen der Zweige verhalten. Wendet man diesen Satz auf die Widerstände R_2 und R_3

unseres Schaltbildes an, so würde bei konstanter Spannung eine Veränderung des Widerstandsverhältnisses eine Veränderung der durch die



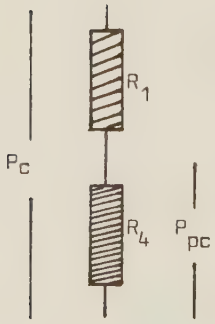
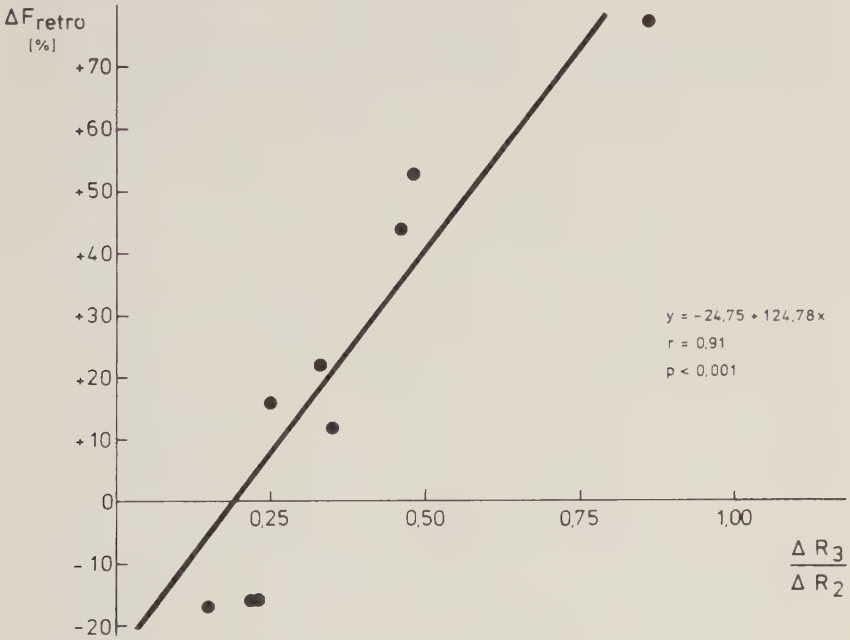


Abb. 21: Abhängigkeit der Änderung des peripheren coronaren Druckes von der Änderung der Größe des Verhältnisses R_1 zu R_4 nach Wichmann, 1978. (links): Einordnung der entsprechenden Parameter in das 3-R-System. Durch den Spannungsteiler R_1/R_4 wird die Gesamtspannung in die Spannungen P_{pc} und $P_c - P_{pc}$ unterteilt. Verändert man bei konstantem P_c das Verhältnis der Teilerwiderstände zueinander, so resultiert daraus eine Veränderung der Spannungsabfälle über den Widerständen, d.h. P_{pc} ändert sich mit der Änderung von R_1/R_4.

Widerstände fließenden Ströme verursachen. Wichmann und Mitarbeiter wiesen diese Abhängigkeit der Flüsse von dem Verhältnis R_3 zu R_2 für



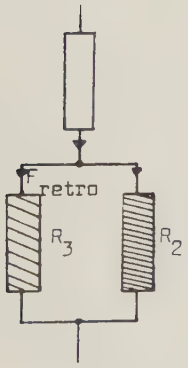


Abb. 22: Abhängigkeit der Änderung des retrograden Flusses von der Größe der Änderung der Widerstände R_3 und R_2 zueinander nach Wichmann, 1978. (links): Einordnung der entsprechenden Parameter in das 3-R-System. Bei konstanter Spannung bewirkt eine stärkere Widerstandsverminderung R_3 im Vergleich zu R_2 eine höhere Flußzunahme als bei gleichmäßiger Abnahme der beiden Widerstände.

R_2 = nutritiver Widerstand
R_3 = Gesamtkollateralwiderstand
F_{retro} = retrograder Fluß

den retrograden Fluß F_{retro} nach (8). Je stärker z.B. der Widerstand R_3 im Vergleich zum Widerstand R_2 abnahm, desto höher war die Steigerung des retrograden Flusses.

Faßt man die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen, so kann man davon ausgehen, daß das 3-R-System in der Lage ist, die peripheren Widerstandsverhältnisse im Coronarsystem richtig wiederzugeben.

f) Diskussion der eigenen Ergebnisse

Anhand des 3-R-Modells waren wir in unseren pharmakologischen Untersuchungen in der Lage, die unterschiedliche Beeinflußbarkeit der verschiedenen Widerstandsgebiete zu belegen.

Nitroglycerin verursachte bei einer Dosis von im Mittel 7 µg/kg x min eine 22%ige Abnahme des Widerstandes der großen Gefäße R_1. Der nutritive Gefäßwiderstand R_2 hingegen fiel nur um 16% ab.

Dieses unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Gefäßabschnitte kann als eine bevorzugte Dilatation der größeren Gefäße durch Nitroglycerin gedeutet werden. Das gleiche Phänomen wurde bereits von anderen Autoren wie Winbury, Fam, Schnaar und Schaper beschrieben (9,1o,11 12,13). Da bisher jedoch als peripherer coronarer Druck der Druck am Ende der Kollateralen gemessen wurde oder aber ein Druck, den man durch Kanülierung eines kleinen Coronarastes erhielt, war eine Messung des Präkollateralwiderstandes in der wie hier definierten Form nicht möglich. Der Widerstand der großen Gefäße wurde entweder zusammen mit dem Kollateralwiderstand oder nur als sehr kleiner Teil des präkollateralen Widerstandes gemessen (nämlich 5% des Gesamtwiderstandes).

Mit der Methode nach Schulz und Lochner ist es erstmals möglich, den Druck am Abgang der Kollateralen zu bestimmen, und damit eine genaue Aufteilung der Gefäßgebiete in präkollateralen, nutritiven bzw. Kollateralwiderstand zu bewerkstelligen (3).

Der Widerstand der größeren Gefäße, den wir als präkollateralen Widerstand R_1 erfaßten, betrug dabei 2o-3o%, unter Umständen bis 5o% des Gesamtwiderstandes. Diese Ergebnisse stimmen mit den Schätzungen von Green überein, der dem Gefäßsystem bis zum Abgang der Kollateralen einen Anteil am Gesamtwiderstand von 25-3o% zuordnet (14). Das Gleiche gilt für den peripheren coronaren Druck, der mit 6o-7o% des Aortendrucks den gleichen Wert aufweist, den auch Green an Gefäßen mit entsprechendem Lumen (Gefäßquerschnitt, an dem die ersten Kollateralen abgehen) fand.

Mit unserer Methode sind wir also in der Lage, selektiv das Verhalten

der größeren Gefäße genau zu beurteilen und fanden dabei für Nitroglycerin in kleinerer Dosierung eine Dilatation der präkollateralen Gefäße, die um rund 25% größer als die der nutritiven Gefäße war. Der Kollateralwiderstand R_3 fiel in der Gruppe A um 12% ab. Da er größenmäßig den Parallelwiderstand R_4 jedoch kaum beeinflußte, wurde dadurch die geringere Dilatation von R_2 gegenüber dem präkollateralen Widerstand R_1 nicht kompensiert. Dies äußerte sich in einem Abfall des Quotienten R_1 zu R_4, der das Verhältnis dieser beiden Widerstände zueinander beschreibt. Dieses Verhältnis ist wichtig, da - wie man am Modell sieht - der Widerstand der größeren Gefäße R_1, sowie die parallelgeschalteten Widerstände des nutritiven Gebietes R_2 und des Kollateralwiderstandes R_3 als Spannungsteiler entscheidend für den Druck am Abgang der Kollateralen sind. Fällt der Druck über R_4 stärker ab als über R_1, so muß daraus eine Zunahme des peripheren coronaren Druckes P_{pc} resultieren. Diese Zunahme konnten wir in unserer Gruppe A mit 3% beobachten; sie war im t-Test mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0{,}01$ signifikant.

Unter der Nitroglycerinwirkung mit niedriger Dosierung stieg die Kollateraldurchblutung um 18% an. Dieser Effekt ließ sich durch den starken Abfall des Kollateralwiderstandes R_3, wie auch durch den Anstieg des peripheren coronaren Druckes begründen. Der Anteil des peripheren Coronardruckes an der Steigerung der Kollateraldurchblutung mag mit 3% zunächst gering anmuten, da die Kollateralen jedoch sehr drucksensibel sind, bleibt ihr Widerstand bei sich änderndem Perfusionsdruck nicht konstant. Steigt der periphere coronare Druck, so erhöht sich ebenfalls der transmurale Druck, was wiederum eine Verminderung des Gefäßwiderstandes mit sich bringt. Diese Bedeutung des peripheren coronaren Druckes P_{pc} für den Kollateralwiderstand wurde von Diemer, Wichmann und Lochner nachgewiesen (15). Nach der von Diemer und Mitautoren gefundenen Druck-Fluß-Beziehung führte eine Anhebung des kollateralen Perfusionsdruckes P_{pc} um 3% zu einer Vergrößerung des Kollateralflusses F_{retro} um 5%.

Das bedeutet für unsere Untersuchungen, daß etwa ein Drittel der gesamten Verbesserung der Kollateraldurchblutung auf die Steigerung des Perfusionsdruckes und zwei Drittel auf direkte Koronardilatation zurückgingen.

In unserer Gruppe B mit einer Nitroglycerindosis von im Mittel 12 µg/kg x min kam es zu einer stärkerer Veränderung des Gesamtwiderstandes R_{tot} um 28%. Hier fiel im Gegensatz zur ersten Gruppe der präkollaterale Widerstand ähnlich stark ab wie der nutritive. Durch die stärkere Dilatation des Widerstandes R_2 mußte es entsprechend den obigen Ausführungen zu einer Verminderung des Spannungsabfalls über R_4 kommen, d.h. der periphere coronare Druck mußte sinken. In der Tat konnten wir einen Abfall von P_{pc} um im Mittel 6% messen. Der Kollateralwiderstand R_3 nahm in 6 Fällen ab, in 6 Fällen blieb er konstant oder nahm leicht zu. Je nach direkter Koronardilatation konnte der Abfall des peripheren coronaren Perfusionsdruckes also gerade noch kompensiert werden, in einigen Fällen reichte die Dilatation dazu nicht aus, der Kollateralwiderstand stieg. Auf Grund dieser ungünstigen Beeinflussung des peripheren coronaren Druckes konnten wir auch nur in 5 Fällen eine geringe Zunahme des retrograden Flusses verzeichnen. In 7 Fällen beobachteten wir eine Abnahme der Kollateraldurchblutung, also ein Steal-Phänomen.

Adenosin hatte in kleinerer Dosierung mit 9 µg/kg x min eine andere Wirkung auf die peripheren Widerstände als Nitroglycerin. Der präkollaterale Widerstand R_1 und der nutritive Widerstand R_2 wurden durch das Pharmakon gleichmäßig herabgesetzt, während Nitroglycerin eine bevorzugte Erweiterung der größeren Gefäße machte. Durch die gleichmäßige Dilatation der beiden Gefäßgebiete änderte sich das Verhältnis R_1 zu R_4 nicht, der Quotient blieb entsprechend konstant. Die Folge war, daß wir keine signifikante Änderung von P_{pc} verzeichnen konnten. Im Gegensatz zu Nitroglycerin wurde der kollaterale Widerstand R_3 von Adenosin nicht beeinflußt. Eine Änderung der Kollateraldurchblutung konnten wir nicht

beobachten; ohne eine Änderung des peripheren Coronardruckes oder des Kollateralwiderstandes R_3 ist aber auch nach unserem Modell keine Steigerung des retrograden Flusses zu erwarten.

In der zweiten Gruppe mit einer Dosis von 37 µg/kg x min bewirkte Adenosin ebenfalls keine Veränderung des Kollateralwiderstandes. Es verursachte allerdings eine starke Dilatation sowohl des präkollateralen wie auch des nutritiven Widerstandes. R_2 wurde dabei stärker beeinflußt, so daß es über einen allerdings nicht signifikanten Druckabfall zu einer Abnahme des retrograden Flusses um 6% kam. Da eine kompensatorische Kollateraldilatation wie bei Nitroglycerin fehlte, kam es in diesem Fall zu einem Steal-Phänomen.

Mit unseren Untersuchungen konnten wir eine unterschiedliche Beeinflußbarkeit der peripheren Widerstandsgebiete nachweisen. Dies bedeutet, daß das 3-R-System nicht nur anatomisch sondern auch funktionell verschiedene Gefäßgebiete beschreibt. Nitroglycerin dilatiert dabei in niedriger Dosierung die größeren Coronargefäße stärker als die Gefäße nach Abgang der Kollateralen und führte damit zu einem Anstieg des peripheren Perfusionsdruckes. Dieser Anstieg bewirkte eine Verbesserung der Kollateraldurchblutung, die durch eine direkte Dilatation dieser Gefäße noch stark vergrößert wurde. In hoher Dosierung verminderte das Pharmakon in zunehmenden Maße den nutritiven Widerstand, während im Gebiet der großen Gefäße und im Kollateralbereich sehr bald die Grenze der Dilatationskapazität erreicht war. In solchen Fällen konnte auch Nitroglycerin zu einem Steal-Phänomen führen, wie es teilweise für Coronardilatatoren bekannt ist (16).

Adenosin dilatierte in niedriger Dosierung gleichmäßig die größeren wie auch die nutritiven Gefäße. Diese Dilatation hatte jedoch keine Vergrößerung der Kollateraldurchblutung zur Folge, da durch die Gleichmäßigkeit der Beeinflussung der periphere coronare Druck konstant blieb, und wir eine direkte Dilatation der Kollateralen durch Adenosin nicht beobachten konnten. Vergrößerte man die Pharmakondosis, so er-

hielten wir nach Überschreiten der Dilatationskapazität von R_1 eine stärkere Abnahme des nutritiven Widerstandes und damit einen Abfall des peripheren coronaren Druckes. Dieser Effekt führte zu einer Verminderung der Kollateraldurchblutung, d.h. zu einem Steal-Phänomen.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird ein Modell zur Untersuchung peripherer Widerstände am Coronarsystem entwickelt. Ausgehend von einem komplexen Widerstandssystem wird ein einfaches Ersatzschaltbild mit drei Widerständen erarbeitet, welches in der Lage ist, mit hinreichender Genauigkeit das Verhalten der verschiedenen Widerstandsgebiete darzustellen. Die physikalischen Eigenschaften des 3-R-Systems werden mit besonderer Berücksichtigung der Versuchsbedingungen abgeleitet und in ihrem Zusammenhang mit den Meßparametern dargestellt. Ein Vergleich des Modellverhaltens mit experimentellen Resultaten erfolgt anhand vorliegender Untersuchungen.

In eigenen Experimenten an 20 anästhesierten Hunden wird der R. descendens der linken Coronararterie ligiert, kanüliert und das terminale Strombett mit Mikrosphären embolisiert. Der R. circumflexus wird ebenfalls kanüliert und druckkonstant perfundiert. Mit Hilfe dieser Methode kann analog dem entwickelten 3-R-System der Widerstand der großen Gefäße vor dem Abgang der Kollateralen R_1, der Gefäße nach Abgang der Kollateralen R_2 und der Kollateralwiderstand R_3 bestimmt werden. Anhand der Substanzen Nitroglycerin und Adenosin wird die unterschiedliche Beeinflußbarkeit der verschiedenen Widerstandsgebiete belegt.

Nitroglycerin dilatiert in niedriger Dosierung die größeren Coronargefäße stärker als die Gefäße nach Abgang der Kollateralen und führt damit zu einem Anstieg des peripheren Perfusionsdruckes. Dieser Anstieg bewirkt eine Verbesserung der Kollateraldurchblutung, die durch eine direkte Dilatation dieser Gefäße noch vergrößert wird. In hoher Dosierung vermindert das Pharmakon in zunehmenden Maße den nutritiven Widerstand, während im Gebiet der großen Gefäße und im Kollateralbereich sehr bald die Grenze der Dilatationskapazität erreicht wird. In solchen Fällen führt Nitroglycerin zu einem Steal-Phänomen.

Adenosin dilatiert in niedriger Dosierung gleichmäßig die größeren wie auch die nutritiven Gefäße. Diese Dilatation hat jedoch keine Vergrößerung der Kollateraldurchblutung zur Folge, da durch die Gleich-

mäßigkeit der Beeinflussung der periphere Druck konstant bleibt und eine direkte Dilatation der Kollateralen nicht stattfindet. In hoher Dosierung verursacht Adenosin nach Überschreiten der Dilatationskapazität von R_1 eine stärkere Abnahme des nutritiven Widerstandes und damit einen Abfall des peripheren coronaren Druckes. Dieser Effekt führt zu einer Verminderung der Kollateraldurchblutung, d.h. zu einem Steal-Phänomen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Anrep, G.V. and Häusler, H.: The coronary circulation. I. The effect of changes of blood pressure and of the output of the heart. J. Physiol. (London), 65, 357 (1928)
2. Gregg, D.E. and Mautz, F.R.: Dynamics of collateral circulation following chronic occlusion of coronary ateries. Am. J. Physiol. 123, 84 (1938)
3. Schulz, F.W., Raff, W.K., Meyer, U., Lochner, W.: Messung der Kollateraldurchblutung am Hundeherzen mit Hilfe der selektiven Embolisierung eines Coronargefäßes. Pflügers Arch. 341, 243-256 (1973)
4. Gregg, D.E., Fisher, L.C.: Blood supply to the heart. In: Handbook of physiology, Sec. 2, Vol.II, p.1567. Washington: Am. Physiol. Soc. 1963
5. Kattus, A.A., Gregg, D.E.: Some determinants of coronary collateral blood flow in open chest dog. Circulat. Res. 7, 628 (1959)
6. Diemer, H.P., Wichmann, J. and Lochner, W.: Coronary collateral flow: effect of drugs and perfusion pressure. Basic Res. Cardiol. 72, 332 (1977)
7. Diemer, H.P., Wichmann, J. and Lochner, W.: Über die pharmakologische Beeinflußbarkeit der Kollateraldurchblutung des Herzens unter besonderer Berücksichtigung des Perfusionsdruckes. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung. 42, 318 (1976)
8. Wichmann, J., Löser, R., Diemer, H.P. and Lochner, W.: Pharmacological alterations of coronary collateral circulation; implication to the steal-phenomenon. Pflügers Arch. 373, 219-224 (1978)
9. Winbury, M.M., Howe, B.B., Weiss, H.R.: Effect of nitroglycerin and dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension - further evidence for redistribution of myocardial blood flow. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176, 184-199 (1971)
10. Winbury, M.M., Howe, B.B., Hefner, M.E.: Effect of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels; an hypothesis for the mechanism of action of nitrates. J. Pharmacol. Exp. Ther. 168, 70-95 (1969)

11. Fam, W.M., McGregor, M.: Pressure-flow relationships in the coronary circulation. Circulat. Res. 25, 2o3-3o1 (1969)
12. Schnaar, R.L., Sparks, H.V.: Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, $NaNO_2$ and adenosin. Am. J. Physiol. 223, 223-228 (1972)
13. Schaper, W.: Prüfungsbericht SIN-1o, (1976)
14. Green, H.D., Circulation: Physical principles, in O. Gläser: medical Physics, vol.I, p. 2o8-232, Chicago 1947
15. Diemer, H.P., Wichmann, J., Lochner, W.: Coronary collateral flow: effect of drugs and perfusion pressure. Basic Res. Cardiol. 72, 332-343 (1977)
16. Meyer, U., Schiffer, W., Schulz, F.W., Raff, W.K.: Untersuchungen zum coronary steal phenomen bei intrakoronarer Infusion von Adenosin, Nitroglycerin, Persantin, Intensain und Nifedipine. Herbsttg. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforsch. in Frankfurt. Z. Kardiol. 1, 33 (1974)

LEBENSLAUF

Am 1o.1o.1954 wurde ich als Sohn der Eheleute Bruno und Hilde Simm, geb. Schauenburg, in Mülheim/Ruhr geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich das neusprachliche Gymnasium in Mülheim/Ruhr, wo ich 1973 meine Reifeprüfung ablegte. 1974 begann ich nach Beendigung meines Militärdienstes das Studium der Elektrotechnik an der Universität Bochum. 1975 wechselte ich zur Universität Düsseldorf, wo ich mein Parallelstudium der Physik und der Medizin begann. Seit Ende 1976 studiere ich nur noch Medizin und legte März 1977 das Physikum ab. März 1978 bestand ich das 1. Staatsexamen und beabsichtige, 198o mein 2. Staatsexamen abzulegen.

Herrn Prof. Dr. W. Lochner danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die zahlreichen Anregungen und Ratschläge. - Ferner gebührt mein Dank Herrn Dr. G. Ertl, der mir in vielen Fragen dieser Arbeit wertvolle Hilfe gewährte.